Zur Frage einer kardial wirksamen Therapie unter dosierter Ergometerbelastung mit besonderer Berücksichtigung des Kalzium-Antagonismus

von

Ilse Bandtel

aus

Bitterfeld

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546228_0048

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
und der Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen–Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. H. Valentin)
und aus der Kurklinik für innere Krankheiten
der Landesversicherungsanstalt Berlin, Schwabthal
(Ärztlicher Direktor: Privatdozent Dr. Dr. C. D. Bloedner)

Zur Frage einer kardial wirksamen Therapie unter dosierter Ergometerbelastung mit besonderer Berücksichtigung des Kalzium-Antagonismus*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen–Nürnberg

vorgelegt

von

Ilse Bandtel

aus

Bitterfeld

*) Mit Unterstützung durch die Bundesversicherungsanstalt für Angestellte, Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereiches Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV. LEIDEN BIBL.

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Schäcke
Correferent: Prof. Dr. H. Valentin
Tag der mündlichen Prüfung: 26.1.77

Herrn Prof. Dr. med. H. Valentin bin ich zu großem Dank verpflichtet, daß die Dissertation in seinem Institut angefertigt werden konnte.

Herrn Privatdozent Dr. med. G. Schäcke danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. rer. nat. C. Bloedner für die mir stets zuteil gewordene Förderung und Herrn Dipl. Phys. D. Weltle für die statistische Bearbeitung der Meßwerte.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.o	Einleitung	1
2.o	Untersuchungsgut und Methodik	3
2.1	Kollektivbeschreibung	3
2.2	Apparative Methodik	5
2.3	Versuchsplan	5
2.4	Therapieplan	5
2.4.1	Pharmakologie	7
2.5	Auswertung und statistische Bearbeitung	1o
3.o	Ergebnisse	11
3.1	Subjektive Symptomatik	11
3.2	Herzschlagfrequenz	12
3.3	ST-Strecke	15
3.3.1	Medikation: 1o mg Bay a 1o4o	15
3.3.2	Medikation: 2o mg Bay a 1o4o	15
3.3.3	Medikation: Segontin 6o	21
3.3.4	Medikation: 1o mg Bay a 1o4o und Digimerck	21
3.3.5	Medikation: 2o mg Bay a 1o4o und Digimerck	21
3.3.6	Medikation: Segontin 6o und Digimerck	21
3.3.7	Medikation: 1o mg Bay a 1o4o und Novodigal	3o
3.3.8	Medikation: 2o mg Bay a 1o4o und Novodigal	3o
3.3.9	Medikation: Segontin 6o und Novodigal	3o
3.4	Blutdruck	37
3.5	Klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse	42
3.5.1	Serum-Cholesterinspiegel	42
3.5.2	Serumkonzentration der Neutralfette	42
3.5.3	Serum-Kalium-Spiegel	42
3.5.4	Serum-Calcium-Spiegel	45
4.o	Besprechung der Ergebnisse	47
4.1	Herzschlagfrequenz	48
4.2	ST-Strecke	49
4.3	Blutdruck	53

4.4 Klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse 53

5.o Zusammenfassung 54

6.o Literaturverzeichnis 56

1.o Einleitung

Erkrankungen des kardiozirkulatorischen Systems stehen in der Morbiditätsstatistik der Bevölkerung vieler Industriestaaten an der ersten Stelle (57). Umfangreiche epidemologische Studien haben die Bedeutung der verschiedenen Risikofaktoren für das kardiozirkulatorische System aufgezeigt (1o, 12, 26 - 29, 41).

Für die Risikofaktoren konnte folgende Rangordnung aufgestellt werden:

1. Hypercholesterinämie
2. Nikotin
3. Hypertonie
4. Hyperglykämie / Diabetes mellitus
5. Hyperurikämie / Gicht
6. Adipositas (indirekt) (19)

Diese Tatsachen erfordern

1. die Intensivierung der präventiven Frühdiagnostik kardiozirkulatorischer Erkrankungen mit Hilfe aussagekräftiger Untersuchungsverfahren,
2. die Reduktion und Elimination der Risikofaktoren sowie
3. eine rechtzeitig einsetzende wirksame Therapie zur Prävention der kardiovaskulären Katastrophe, z.B. in Form des Herzinfarktes (47)

Beschwerden im Bereich des Herzens in Form von Druck, Beklemmung oder Schmerzen sind in Praxis und Klinik ein äusserst häufig geklagtes Symptom. Dies trifft insbesondere für den im mittleren und höheren Lebensalter stehenden Personenkreis zu. Als Differentialdiagnose kommen sowohl der Morbus Roemheld als auch die funktionelle und organisch substantielle Angina pectoris in Frage.

Die sowohl der organischen als auch der funktionellen Angina pectoris zugrunde liegende Ursache, d.h. die Hypoxie bestimmter Abschnitte des Myokards, beruht bekanntlich auf einem Mißverhältnis zwischen O_2-Angebot und O_2-Bedarf. Der charakteristische Angina pectoris Schmerz kann durch körperliche Belastung ausgelöst werden. Die Beschwerden verschwinden oft nach wenigen Minuten Ruhe.

In den meisten Fällen kann die Diagnose durch charakteristische elektrokardiographische Veränderungen in Form von ST-Depressionen und/oder übersteigerter Herzschlagfrequenz unter Arbeitsbelastung erhärtet werden.

Prävention und Rehabilitation haben durch die Rentenversicherungsneuregelungsgesetze von 1957 zunehmende Bedeutung erlangt. Der Gesetzgeber hat hierbei den Maßnahmen zur Erhaltung, Besserung und Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit herausragende Bedeutung beigemessen.
Die Heilbehandlung als ein wesentlicher Teil der Maßnahmen umfaßt die Gesamtheit der medizinischen Erkenntnisse. Die ergriffenen Maßnahmen sollen jedoch erfolgversprechend sein. Der Arzt muß sich darauf verlassen können, daß die ihm zur Verfügung stehenden Arzneimittel wirksam und unbedenklich sind, d.h. daß das mögliche Risiko in einem vertretbaren Verhältnis zur Indikation steht (2).

Bei der konservativen Therapie der koronaren Herzkrankheit können grundsätzlich zwei Wege beschritten werden:

1. Herabsetzung von Sauerstoff- und Substratverbrauch durch Ökonomisierung der Herzarbeit und
2. Steigerung der Koronardurchblutung und damit Erhöhung des Sauerstoffangebotes.

Das gemeinsame Ziel ist die Vergrößerung der Belastungstoleranz der koronarmyokardialen Funktionseinheit. Infolge-

dessen ist der objektiven und quantitativ orientierten Prüfung kardiozirkulatorisch wirksamer Medikamente große Bedeutung beizumessen. Nur auf diese Weise läßt sich die gewünschte Wirksamkeit ausreichend sichern.
Die vorliegende Studie befaßt sich mit der Auswirkung verschiedener kardiozirkulatorisch wirksamer Medikamente auf Herzschlagfrequenz und ST-Strecke des Elektrokardiogramms unter dosierter Ergometerbelastung mit besonderer Berücksichtigung des Calcium-Antagonismus.

2.o Untersuchungsgut und Methodik

2.1 Kollektivbeschreibung

Untersucht wurden 27 männliche Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung aus einem 32o Personen umfassenden Krankengut einer Kurklinik der Landesversicherungsanstalt Berlin im nordbayerischen Raum.

Die Aufnahme in das Untersuchungsgut war an folgenden elektrographischen Befund geknüpft:

1. Horizontale, deszendierende oder muldenförmige ST-Senkung um wenigstens o,o5 mV

2. Mindestdauer der ST-Senkung o,o8 sec

3. Auftreten der ST-Depression am Ende oder bis 3 Minuten nach einer 5 minutigen Fahrradergometerbelastung in mindestens 2 Ableitungen aus $V_{2,4,6}$ und Nehb D,A,I bei konventioneller Ableitetechnik.

Die biometrischen Daten sind der Tabelle I zu entnehmen.

Tabelle I

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s) der biometrischen Daten

n= 27	$x \pm s$
Alter (Jahre)	58,8 ± 4,6
Länge (cm)	168,6 ± 6,9
Gewicht (kg)	77,6 ±12,o

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 5o und 64 Jahren. Das durchschnittliche Körpergewicht von 77,6 kg überschritt bei einer mittleren Körperlänge von 168,6 cm das Sollgewicht um 9 kg.
Ein Proband hatte ein Übergewicht von 36 kg. Von den 27 Probanden waren bei 4 Fällen eine diabetische Stoffwechsellage, in einem Fall eine chronische Polyarthritis und Hyperurikämie sowie in 2 Fällen ein Hypertonus bekannt.
Die Probanden waren überwiegend in physisch beanspruchenden Berufen tätig (siehe Tabelle II).

Tabelle II

Verteilung der untersuchten Probanden auf die ausgeübten Erwerbstätigkeiten

Beruf	n
Kraftfahrer	4
Mechaniker	6
Bauhandwerker	2
Fabrikarbeiter	7
Dienstleistungsberuf	7
Angestellter	1

2.2 Apparative Methodik

4- Kanal-Radiotelemetrieanlage (Fa. Hellige & Co., Freiburg i.Brsg.; Ca T No. 11 12o 3o1) mit Richtantenne zur Verbesserung der Empfangsleistung. Optische Kontrolle der drei EKG-Ableitungen nach Nehb an Hand eines kurz nachleuchtenden Oszilloskops. Das Elektrokardiogramm wurde einem 4- Spur Magnetbandspeicher eingespeist (Fa. Siemens AG, Erlangen; Meditape AR)mit Auswerteelektronik für Amplituden-Rückgang, vorzeitiger Herzaktion sowie Asystolie, elektronischer Uhr mit kodierter Zeitangabe auf den Magnetbandspeicher synchron zur EKG-Aufzeichnung und Einschub zur zeitgerafften Wiedergabe unter optischer Kontrolle. Ausschreibung des EKG mit kodierter Zeitangabe durch Schreiber (Fa. Siemens AG, Erlangen; Cardiomat 3 T). Papiervorschub 5o mm/sec. Verstärker 1 mV = o,5 cm Ausschlag. EKG-Ableitung mittels napfförmiger Ag-AgCl-Klebe-Elektroden, angenähert den Ableitungen nach Nehb D, A, I. Tragbarer Sender mit Stabantenne. Bezüglich weiterer methodischer Einzelheiten darf auf Veröffentlichungen aus unserem Arbeitskreis verwiesen werden (49, 53).

2.3 Versuchsplan

Die Untersuchung erstreckte sich über 27 Tage. Die Ergometerbelastung erfolgte am 1. Tag vor und 45 Minuten nach der ersten Medikation.
Die Belastungshöhe betrug ansteigend 25, 5o, 75 und 1oo Watt für die Dauer von 4 Minuten je Belastungsstufe. Die nachfolgende Erholungsphase dauerte 1o Minuten.
Kontrollbelastungen wurden am 8., 15., 22. und 27. Untersuchungstag durchgeführt.
Ein Elektrokardiogramm in den Ableitungen Nehb D, A, I wurde in Ruhe, gegen Ende der einzelnen Belastungsstufen und nach 1, 3, 5 und 1o Erholungsminuten ausgeschrieben. Der Blutdruck wurde zu den gleichen Zeitpunkten gemessen (Methode nach Riva-Rocci). Vor jeder Ergometerbelastung erfolgte eine Entnahme von Venenblut zur Bestimmung des Serumspiegels des Gesamtcholesterin, der Triglyzeride sowie der Elektrolyte Kalium und Calcium.

2.4 Therapieplan

Im Doppelblindversuch wurden 3 Gruppen zu je 9 Probanden mit folgender Medikation gebildet (siehe Tabelle III).

Tabelle III

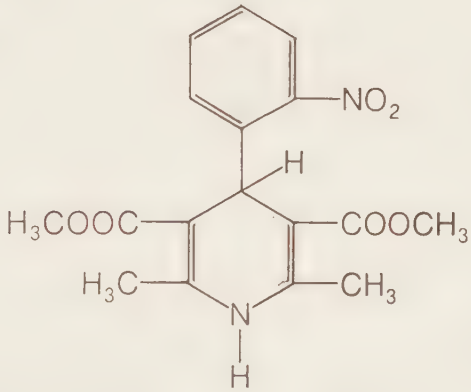
Gruppe	Probanden	Medikation	Random-Nr.
	3	Bay a 1040 10 mg	28, 31, 34
I	3	Bay a 1020 20 mg	29, 33, 36
	3	Segontin 60	30, 32, 35
	3	Bay a 1040 10 mg + Novodigal	37, 38, 45
II	3	Bay a 1040 20 mg + Novodigal	40, 44, 43
	3	Segontin 60 + Novodigal	39, 41, 42
	3	Bay a 1040 10 mg + Digimerck	48, 49, 51
III	3	Bay a 1040 20 mg + Digimerck	52, 53, 54
	3	Segontin 60 + Digimerck	46, 47, 50

Die Probanden nahmen Bay a 1040 10 mg, Bay a 1040 20 mg und Segontin 60 3mal täglich vor den Mahlzeiten ein.
Die Dosis zu Beginn der Behandlung betrug für Novodigal und Digimerck 4mal täglich 0,2 mg resp. 0,1 mg.
Entsprechend der Glykosidempfindlichkeit der einzelnen Patienten erfolgte die Erhaltungsdosierung individuell. Als Sättigungskriterium galten Bradykardie, Sehstörungen, Nausea und Erbrechen.
Die Gruppe I erhielt die Random-Nr. 28 - 36, die Gruppe II die Random-Nr. 37 - 45 und die Gruppe III die Random-Nr. 46 - 54.

2.4.1 Pharmakologie

Bay a 1o4o (= Nifedipine)[+)] ist ein Ca^{++}-Antagonist mit folgender Strukturformel:

Strukturformel:



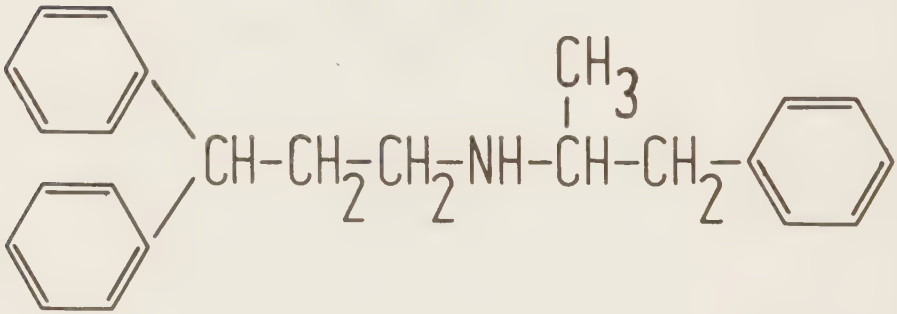
Die Wirkung von Bay a 1o4o beruht auf einer dosisabhängigen Verminderung des Ca^{++} - Influx während der Erregung infolge einer Herabsetzung der transmembranären Ca^{++} - Konduktivität bei Myocardfasern und glatten Gefäßzellen.
Biochemisch wird die Aktivität der ATPase, welche die Überführung von phosphatgebundener Energie in mechanische Arbeit vollzieht, beeinträchtigt. Infolgedessen kann durch Bay a 1o4o die mechanische Spannungsentwicklung im Myocard und der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur herabgesetzt werden.

[+)] 4- (2'-Nitrophenyl)- 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester,

Handelsname: Adalat[(R)], Hersteller: BAYER AG, Leverkusen

Die Effekte von Bay a 1o4o sind durch Gabe von Calcium, Herzglykosiden und Sympathikomimetika mit ß-Rezeptorenstimulierender Wirkung (9,13) zu neutralisieren.
Experimentelle und klinische Untersuchungen ergaben Hinweise auf vermehrte Coronardurchblutung und eine Abnahme des Gefäßwiderstandes. Über das Verhalten der Herzschlagfrequenz und inotropen Effektes am Herzen sind die bisherigen Ergebnisse uneinheitlich (16, 24, 3o, 31, 63).

Segontin 6o +) hat wie Bay a 1o4o eine calciumantagonistische Wirkung im Sinne einer elektromechanischen Entkopplung (42).
Die Strukturformel lautet:



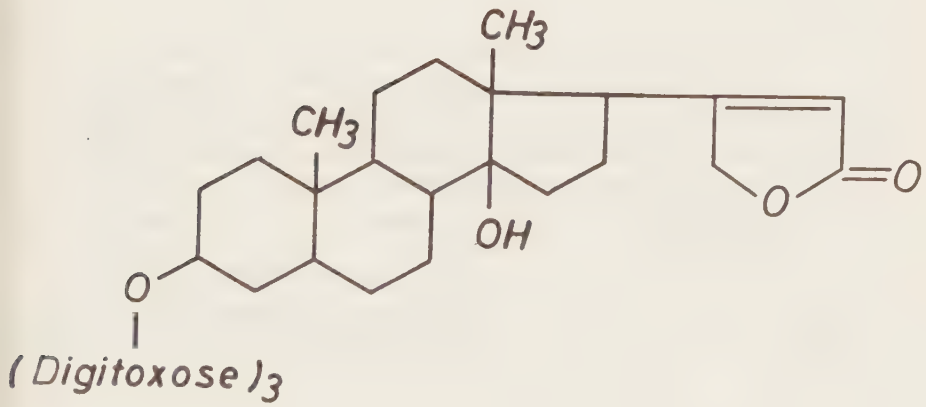
Der Effekt läßt sich ebenfalls durch Calciumzufuhr wie auch durch Sympathikomimetika aufheben. Durch spezifische ß-Rezeptoren ist dieser Effekt nicht möglich (8).

+) Prenylamin: (N- [3-Phenyl-propyl-(2)] -1,1-diphenyl-propyl- (3)- amin, Hersteller: HOECHST, Frankfurt/Main

Zusätzlich hat Segontin 6o eine adrenolytische Komponente. Es greift am Sinusknoten an und wirkt auf das Sympathikuszentrum hemmend (38).

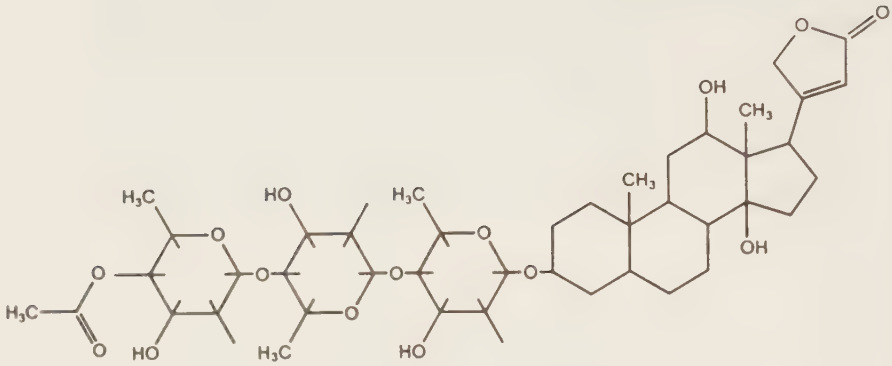
Aufgrund von Tierversuchen werden dem Segontin 6o außerdem koronarerweiternde sowie chininähnliche Wirkungen zugeschrieben. Beim Menschen ist sowohl eine Verminderung von Schlagvolumen und Herzschlagfrequenz als auch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und dp/dt beschrieben worden. In Einzelfällen wurde eine geringe Zunahme der Koronardurchblutung nachgewiesen (Lit. bei 36).

Digimerck +) ist ein Herzglykosid mit der Strukturformel:



+) Digitoxin, Hersteller: Merck, Darmstadt

Novodigal ++) zeigt folgenden chemischen Aufbau:



Die Hauptwirkung der Herzglykoside besteht in einer Förderung der Kontraktionskraft der Herzmuskulatur. Dieser positiv inotrope Effekt läßt sich in vivo und auch am isolierten Herzgewebe in vitro nachweisen. Auf Grund dieses positiv inotropen Effektes wird ein insuffizientes Myocard durch die Herzglykoside folgendermaßen beeinflußt:
Die Faserlänge der Muskulatur verringert sich, infolgedessen werden die Ventrikel besser kontrahiert, und die Herzgröße nimmt ab. Es kommt zu einem Abfall des pathologisch erhöhten diastolischen Druckes im Herzen. Der therapeutische Effekt im Sinne der Beseitigung der Ruheinsuffizienz beinhaltet eine Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens sowie eine Steigerung der Arbeitskapazität des Herzens (Lit. bei 44).

2.5 Auswertung und statistische Bearbeitung

Die Herzschlagfrequenz wurde aus dem RR- Abstand von fünf aufeinanderfolgenden EKG-Komplexen ermittelt.

++) ß- Acetyldigoxin, Hersteller: Beiersdorf, Hamburg

Die Senkung der ST-Strecke errechnete sich o,o6 sec nach Ende des QRS-Komplexes aus fünf aufeinanderfolgenden Herzaktionen. Die Meßwerte wurden auf Norm-Lochkarten übertragen. Für die biometrischen Daten, laborchemischen Parameter, Herzschlagfrequenz, Blutdruck und ST-Senkungen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet (6, 43, 46, 64).

3.o Ergebnisse

3.1 Subjektive Symptomatik

Von den 27 Patienten mit koronarer Herzerkrankung klagten 24 Patienten über stenocardische Beschwerden. Bei 5 Probanden traten vor Therapiebeginn die stenocardischen Beschwerden täglich, bei den übrigen 19 Patienten unregelmäßig oft, jedoch hauptsächlich bei starker körperlicher Belastung auf. Von den erstgenannten 5 Patienten nahmen bei 4 Probanden (28, 36, 46, 48) Intensität und Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle unter der calciumantagonistischen Therapie in Monotherapie (28, 36) und kombiniert mit Glykosiden (46, 48) im Laufe von 27 Tagen ab. Ein weiterer Patient (47) klagte über zunehmende Herzbeschwerden unter der Kombinations-Therapie von Segontin 6o mit Digimerck. Bei den 19 Patienten mit intermittierender Angina pectoris traten unter Therapie keine Herzbeschwerden mehr auf.

Von den Patienten mit Monotherapie (Nr. 28-36) stimmten nur bei 2 (Nr. 28, Nr. 31) die subjektive Besserung mit einer deutlichen Verminderung der ST-Senkung überein. Über hypotone Kreislaufbeschwerden, die mit Schwarzwerden vor den Augen und Schwindelgefühl einhergingen, klagten 3 Patienten (Nr. 29 unter 2o mg Bay a 1o4o, Nr. 49 unter 1o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Digimerck und Nr. 54 unter 2o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Digimerck) von 18 Patienten, die Bay a 1o4o (1o mg, 2o mg) entweder Monotherapie oder kombiniert mit Glykosiden erhielten.

Unter den 27 Patienten waren 4 Patienten mit ventrikulären Extrasystolen mit kompensatorischer Pause (31, 36, 3o und 39), die durch die angewandte Therapie nicht beeinflußt wurden.

3.2 Herzschlagfrequenz

Das Verhalten der Herzschlagfrequenz unter der Monotherapie mit den Kalziumantagonisten ist in Abb. 5 dargestellt. In der Ruhephase lag die Herzschlagfrequenz vor Therapiebeginn zwischen 62 und 81 Schl./min. Die mit Bay a 1o4o behandelten Patienten zeigten sowohl bei einer Applikation von 1o mg als auch von 2o mg eine geringfügig angehobene Ruhefrequenz. Unter Segontin kam es 45 min. nach Einnahme zu einem Frequenzanstieg von durchschnittlich 15 ± 3 Schl./min. gegenüber dem Leerwert mit 8o ± 8 Schl./min. Danach ist eine ständige Abnahme der Ruhefrequenz bis zu 65 ± 6 Schl./min. am 27. Therapietag zu registrieren.

Gegen Belastungsende (16. Belastungsminute = 4. Minute 1oo Watt) betrug die Herzschlagfrequenz im Leerversuch für die 3 Gruppen 122, 127 und 13o Schl./min.
Bei einer Applikation von 2o mg Bay a 1o4o beobachteten wir schon 45 min. nach Verabreichung der ersten Dosis einen deutlichen Frequenzanstieg unter Belastung, dessen Niveau sich über die gesamte Untersuchungszeit nur wenig veränderte.
Unter Segontin verhielt sich die Belastungsfrequenz ähnlich der Ruhefrequenz. Nach anfänglichem Anstieg kam es bis zum 22. Untersuchungstag zu einer stetigen Reduktion und anschliessend bis zum 27. Untersuchungstag zu einem erneuten geringen Anstieg der Herzschlagfrequenz.
In der 1o. Erholungsminute zeigte die Herzschlagfrequenz unter Bay a 1o4o gegenüber dem Leerwert praktisch keine Veränderungen, während unter Segontin der schon in der Ruhe- und Belastungsphase typische Verlauf zu beobachten war.

Die Kombination der vorgenannten Therapie mit Digimerck wirkte sich auf die Herzschlagfrequenz folgendermaßen aus (Abb. 6).
Die Ruhefrequenz blieb unter Bay a 1o4o und Segontin nahezu unverändert.
Während der Ergometerbelastung verursachte eine entsprechende Kombination mit 2o mg Bay a 1o4o eine erhöhte Frequenz bis zu 17o Schl./min.

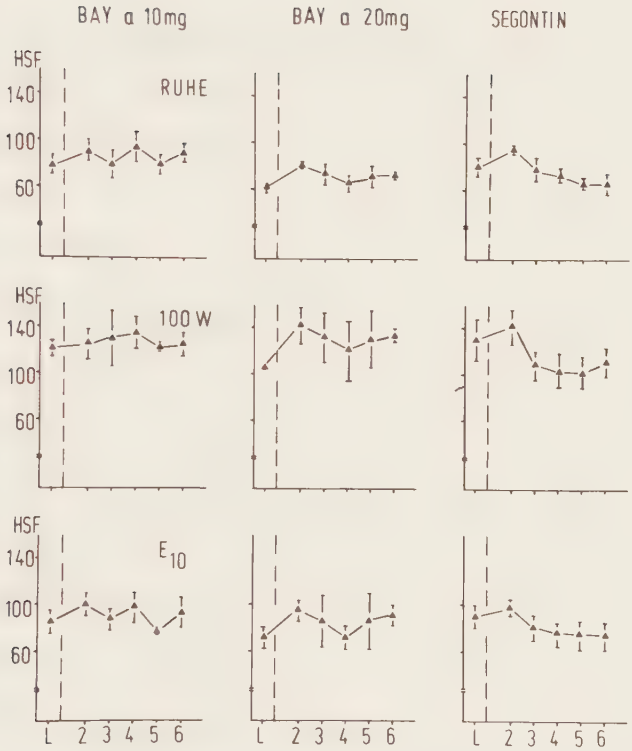


Abb. 5

Mittelwerte der Herzschlagfrequenz mit Standardabweichung vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter Monotherapie von 1o mg Bay a 1o4o, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin.

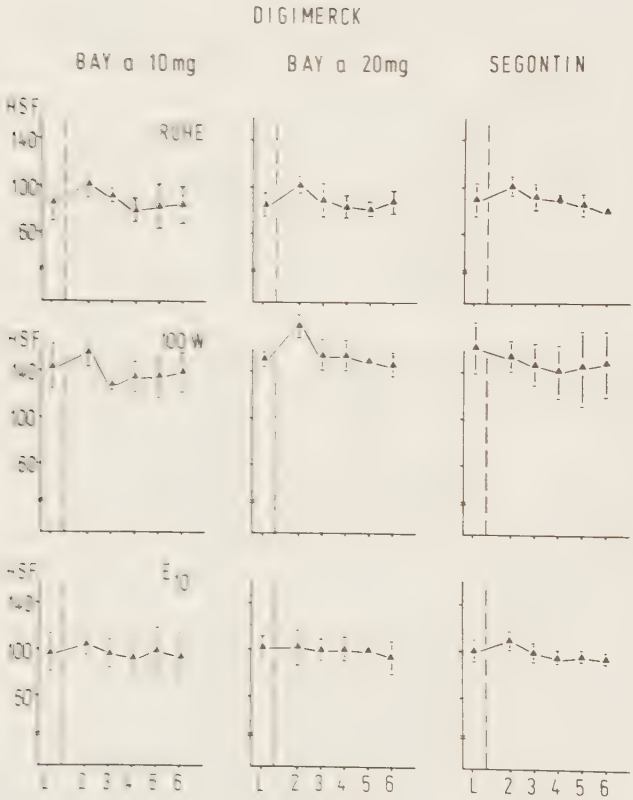


Abb. 6

Mittelwerte der Herzschlagfrequenz mit Standardabweichung vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag von 1o mg Bay a 1o4o, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin kombiniert mit Digimerck.

Der unter Monotherapie mit Segontin deutliche Frequenzabfall war hier praktisch ausgeglichen.
In der Erholungsphase zeigten alle 3 Probandengruppen gegenüber dem Leerversuch ein nahezu unverändertes Frequenzverhalten.

Eine Begleittherapie mit Novodigal (Abb. 7) hatte gegenüber dem Leerwert in Ruhe gegen Ende der Belastung und nach 10 Erholungsminuten keinen nennenswerten Effekt auf das Verhalten der Herzschlagfrequenz.

3.3 ST-Strecke

3.3.1 Medikation : 10 mg Bay a 1040

In der Ruhephase zeigte sich während des Therapieverlaufes keine Reduktion der ST-Senkung in den Ableitungen D und A gegenüber dem Leerwert (Abb. 8 und 9).
Gegen Belastungsende (100 Watt) ließ sich in der Ableitung D in einem Fall (28) eine deutliche Verminderung der ST-Streckensenkung beobachten. In den anderen beiden Fällen zeigte sich ein wechselnder Verlauf (Abb. 8). In der Ableitung A wies die ST-Strecke ein analoges Verhalten auf.

Während der Erholungsphase war eine einheitlich gerichtete Abnahme der ST-Senkung am Ende der 5. Erholungsminute in Ableitung A zu objektivieren (Abb. 9) .

3.3.2 Medikation : 20 mg Bay a 1040

In den Ableitungen Nebh D und A ließ sich vor,während und nach Belastung eine gerichtete Beeinflussung der ST-Strecke im Verlauf des Behandlungszeitraumes nicht sichern (Abb. 10 und 11).

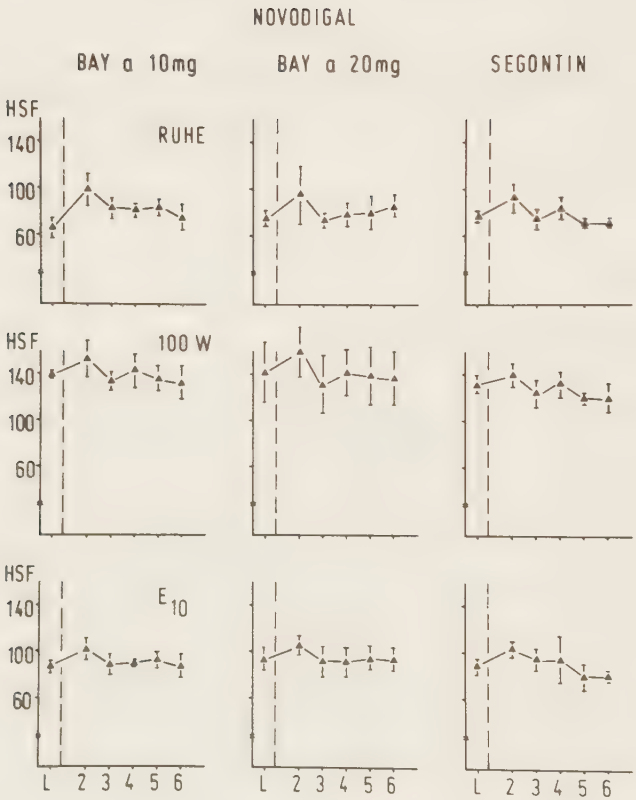


Abb. 7

Mittelwerte der Herzschlagfrequenz mit Standardabweichung vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag von 1o mg Bay a 1o4o, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin kombiniert mit Novodigal.

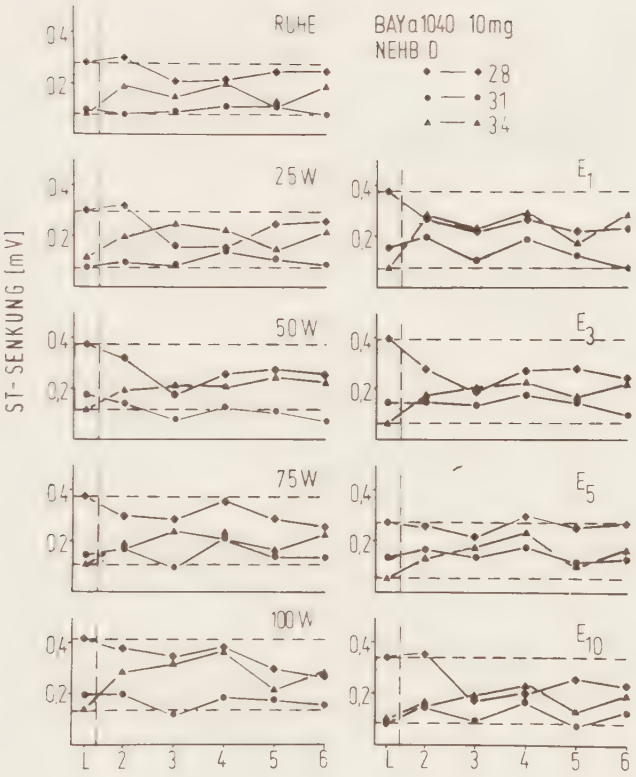


Abb. 8

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach der Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag.

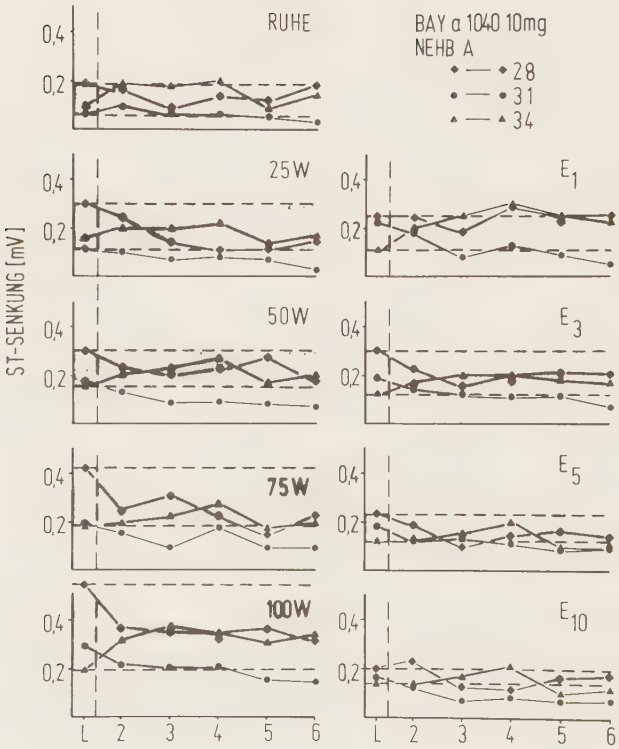


Abb. 9

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach der Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag.

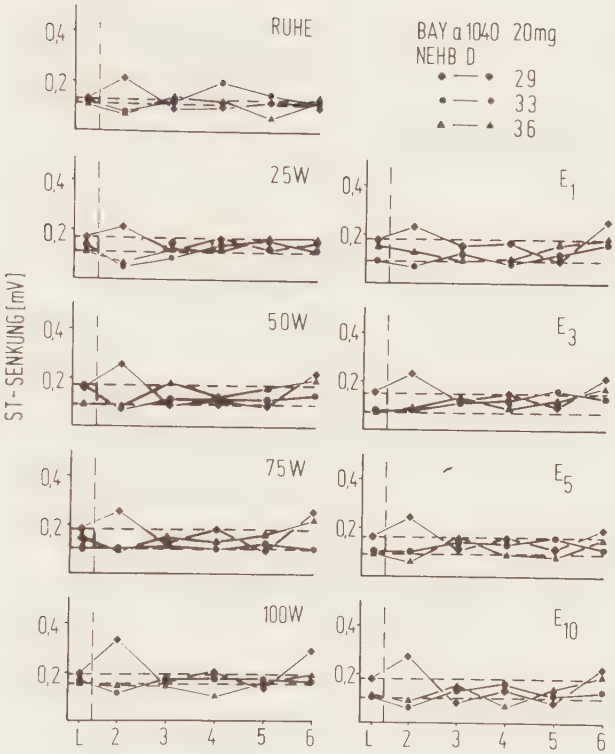


Abb. 1o

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag.

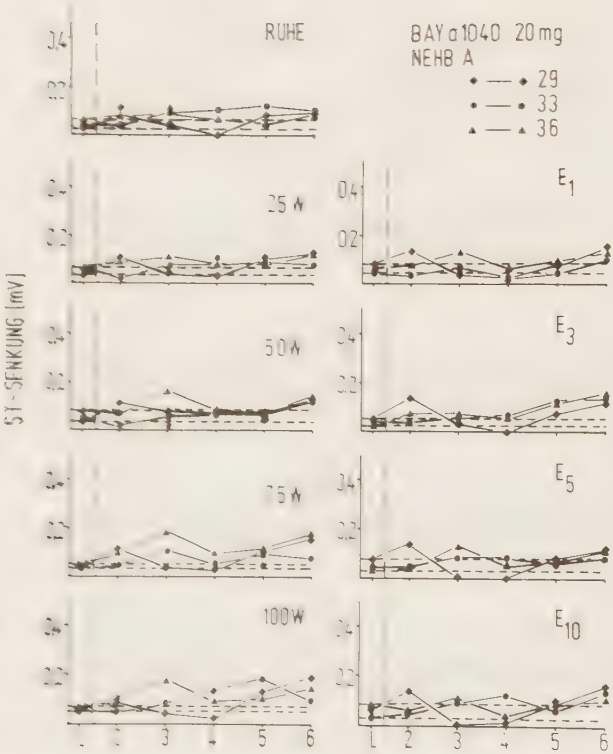


Abb. 11

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach der Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 11. (5) und am 27. (6) Behandlungstag.

3.3.3 Medikation : Segontin

Eine sichere Normalisierung der ST-Senkung ließ sich in den Ableitungen Nehb D und A durch die genannte Therapie nicht erzielen (Abb. 12 und 13). Lediglich in der Ruhephase wies ein Patient (3o) in Ableitung D nach 27 Behandlungstagen einen wesentlich normalisierten Verlauf der ST-Strecke auf (Abb. 12).

3.3.4 Medikation : 1o mg Bay a 1o4o und Digimerck

In Ruhe zeigte sich nach 27-tägiger Behandlung in je einem Fall eine geringe Zunahme (49) bzw. minimale Reduktion (51) der ST-Senkung in der Ableitung Nehb D (Abb. 14). Am Belastungsende war zum vorgenannten Zeitpunkt bei einem Patienten (49) die ST-Streckensenkung in den Ableitungen D und A gegenüber dem Leerwert stärker ausgeprägt, während in einem weiteren Fall (48) diese Beobachtung nur in Ableitung A zu machen war (Abb. 14 und 15). Der Patient Nr. 48 zeigte eine deutliche Normalisierung der ST-Strecke in Ableitung D sowohl während der gesamten Belastungsphase als auch über den 1o minütigen Erholungszeitraum (Abb. 14).

3.3.5 Medikation : 2o mg Bay a 1o4o und Digimerck

Der Patient Nr. 54 wies am Ende des 27-tägigen Behandlungszeitraumes unter Belastung (16 min./4. min. 1oo W) und nach der ersten Erholungsminute in Ableitung Nehb D eine Zunahme der ST-Senkung von o,19 mV nach o,45 mV resp. von o,14 mV nach o,3o mV auf (Abb. 16). Für die anderen beiden Patienten war eine gerichtete Beeinflussung der ST-Strecke in den beiden verwendeten Ableitungen nicht zu erkennen (Abb. 16 und 17).

3.3.6 Medikation : Segontin und Digimerck

Unter dieser Behandlung zeigte sich eine gerichtete Zunahme der

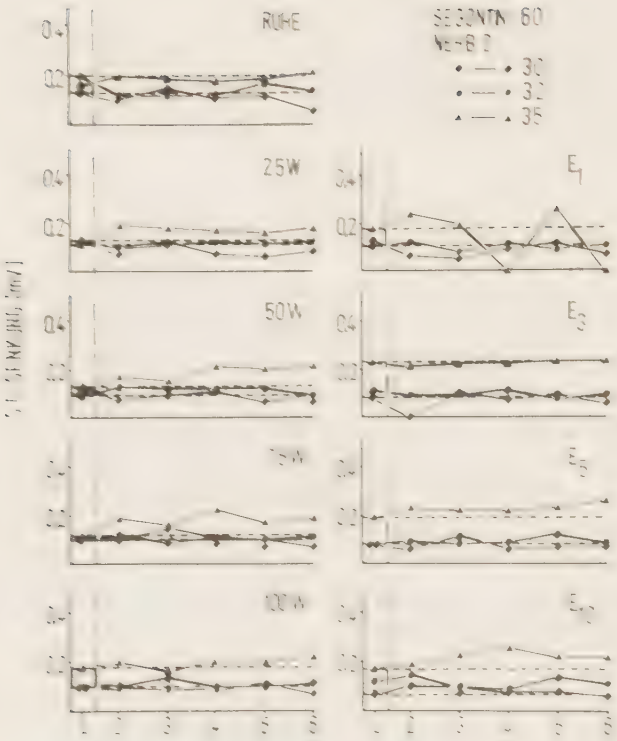


Abb. 12

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (4), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 5. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von Secontin.

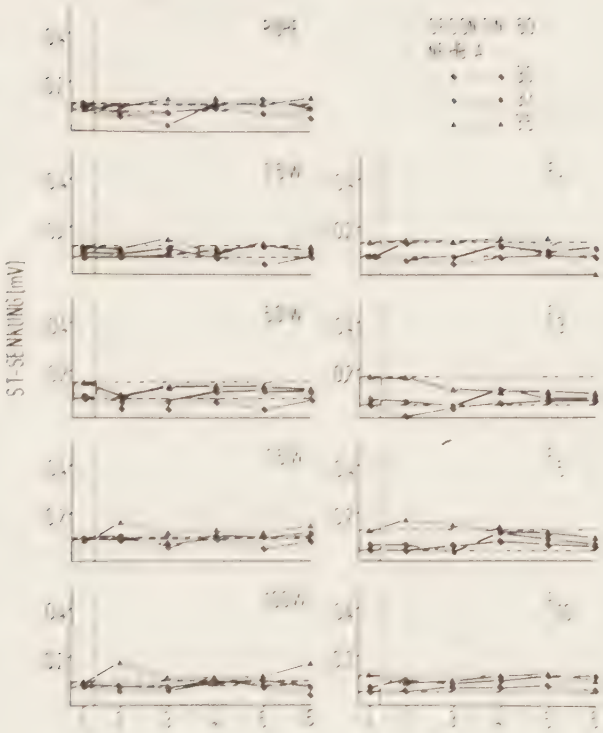


Abb. 13

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von Segontin.

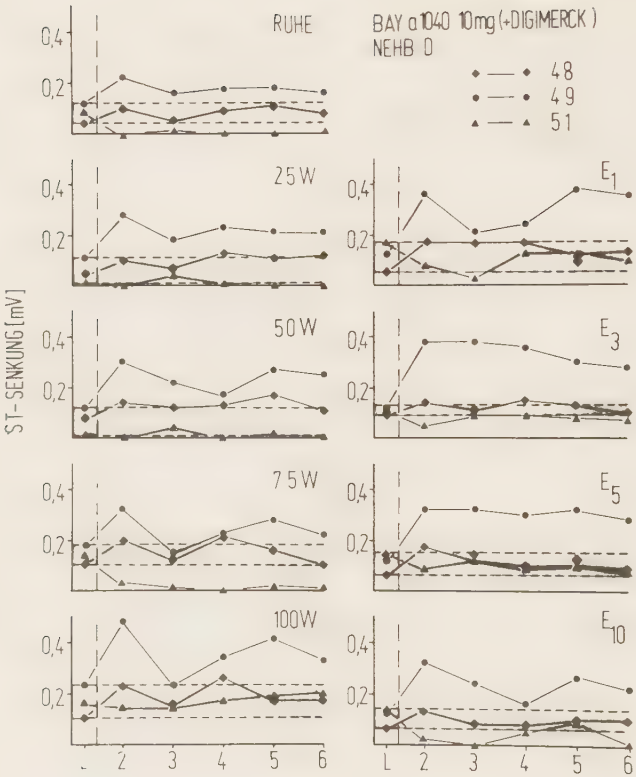


Abb. 14

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von lo mg Bay a lo4o kombiniert mit Digimerck.

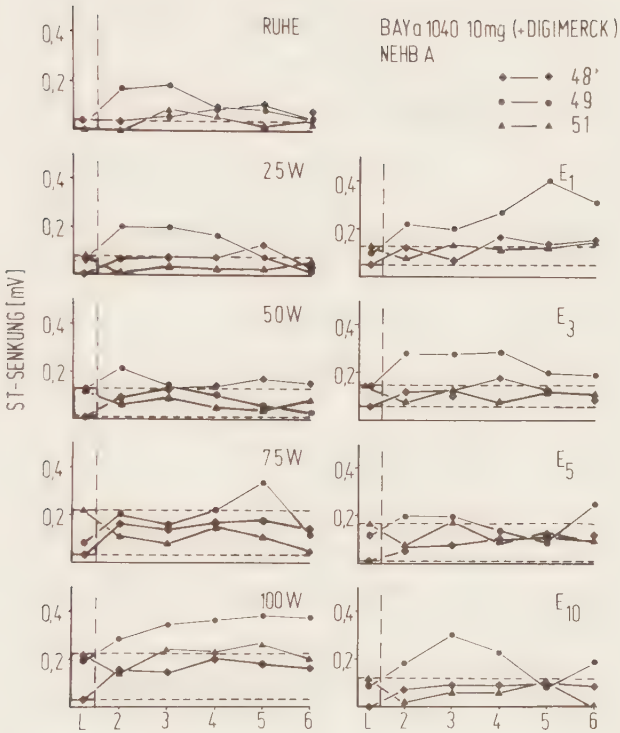


Abb. 15

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von lo mg Bay a lo4o kombiniert mit Digimerck.

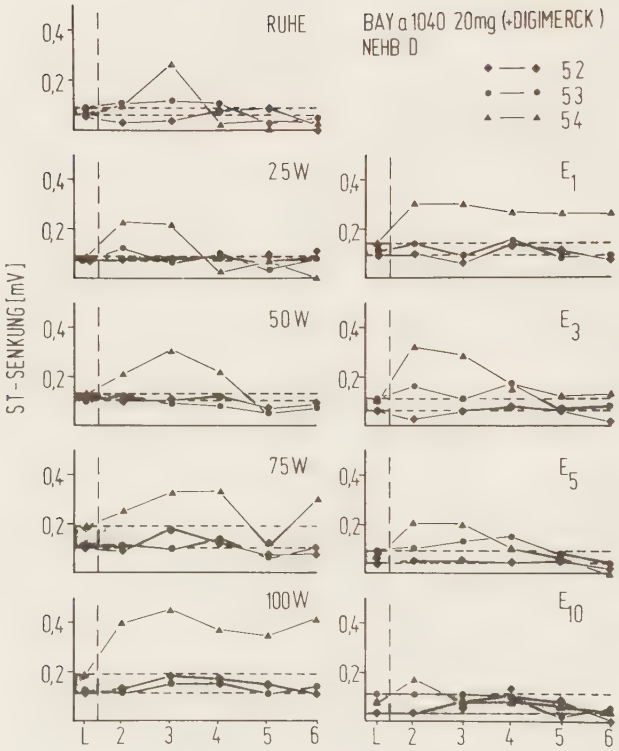


Abb. 16

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 2o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Digimerck.

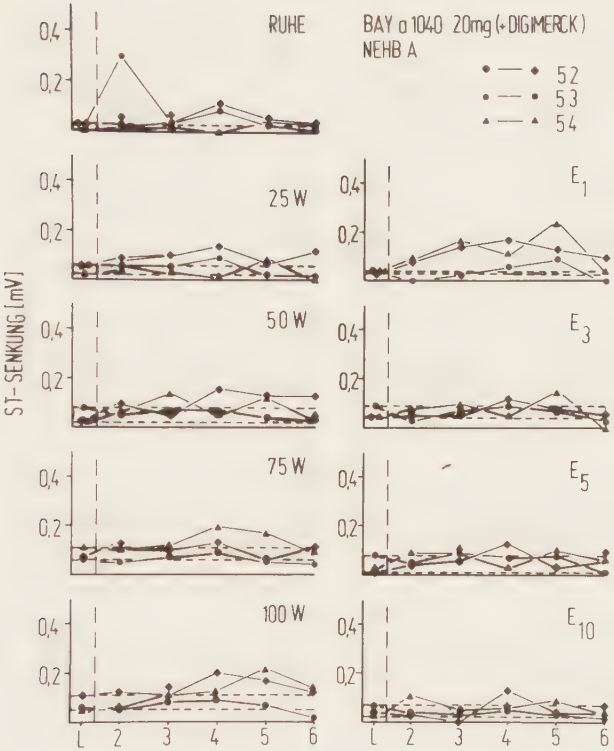


Abb. 17

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 2o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Digimerck.

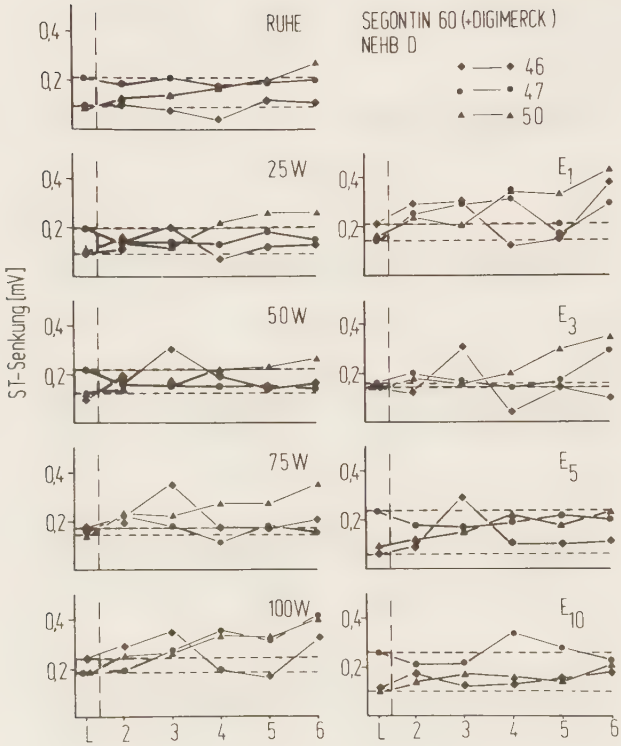


Abb. 18

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von Segontin kombiniert mit Digimerck.

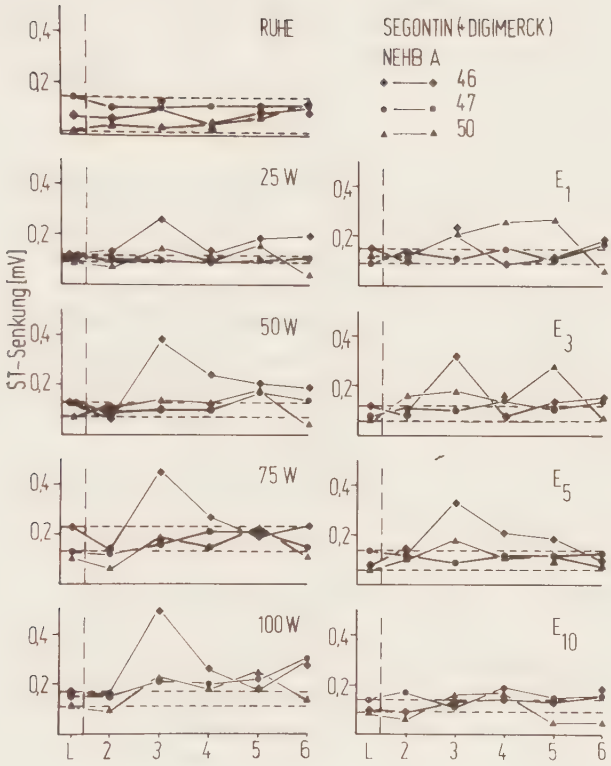


Abb. 19

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von Segontin kombiniert mit Digimerck.

ST-Senkung gegen Belastungsende und nach der ersten Erholungsminute in Ableitung D. Nach drei Erholungsminuten war diese Beobachtung nur noch bei zwei Patienten (47, 5o) zu machen (Abb. 18). In der Ableitung Nehb A dokumentierten sich diese Veränderungen in einem weitaus geringeren Maße (Abb. 19).

3.3.7 Medikation : 1o mg Bay a 1o4o und Novodigal

In den Ableitungen D und A konnte nach 27-tägiger Behandlung in der Ruhepause keine signifikante Veränderung der ST-Strecke gegenüber dem Leerwert beobachtet werden. Während der letzten Belastungsstufe zeigte sich unter dieser Therapie in einem Fall (38) eine Zunahme der ST-Senkung in den Ableitungen Nehb D und A. Eine wesentliche Änderung des Verlaufes der ST-Strecke während der Erholungsphase konnte in den beiden Ableitungen nicht objektiviert werden (Abb. 2o und 21).

3.3.8 Medikation : 2o mg Bay a 1o4o und Novodigal

Die Probanden Nr. 43 und Nr. 44 zeigten in Ableitungen D und A (Abb. 22 und 23), der Proband Nr. 4o nur in Ableitung A eine Zunahme der ST-Senkung gegenüber dem Leerwert in Ruhe, unter Belastung als auch im Verlauf der Erholungsphase (Abb. 23).

3.3.9 Medikation : Segontin und Novodigal

Unter dieser Therapie ließ sich im Vergleich zum Leerwert eine wesentliche Veränderung des ST-Streckenverlaufes in Ableitung D nicht feststellen (Abb. 24). In der Ableitung A zeigten zwei Patienten (39, 41) in Ruhe, während der einzelnen Belastungsstufen und nach einer Erholungsminute eine deutliche Zunahme der ST-Senkung gegenüber dem Leerwert (Abb. 25).

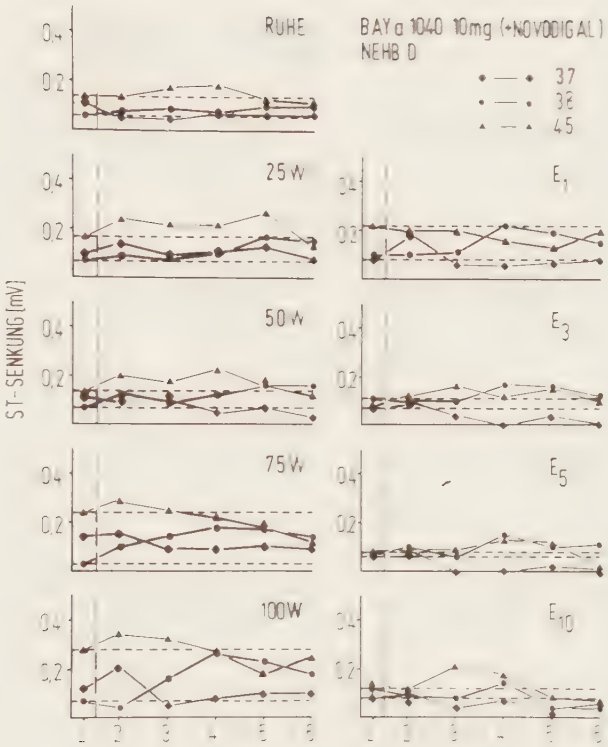


Abb. 2o

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach der Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Novodigal.

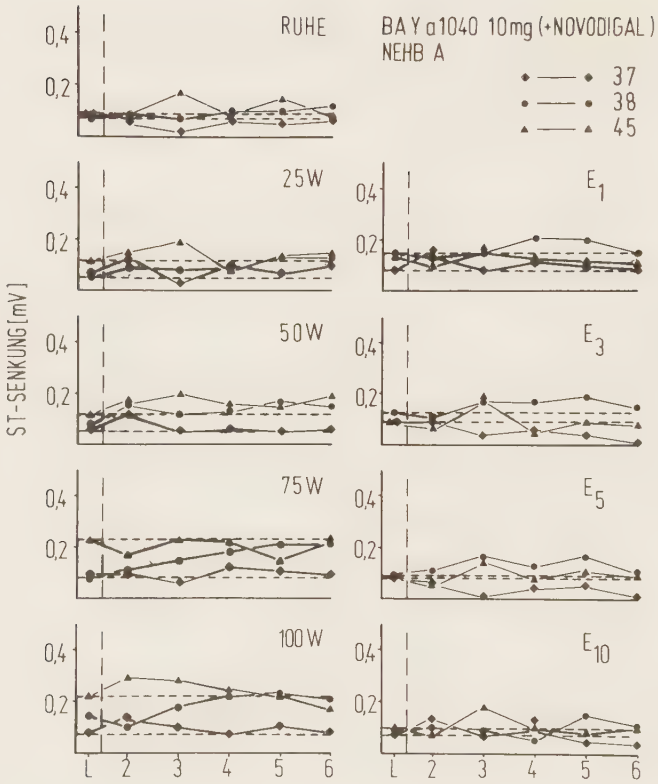


Abb. 21

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2) sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Novodigal.

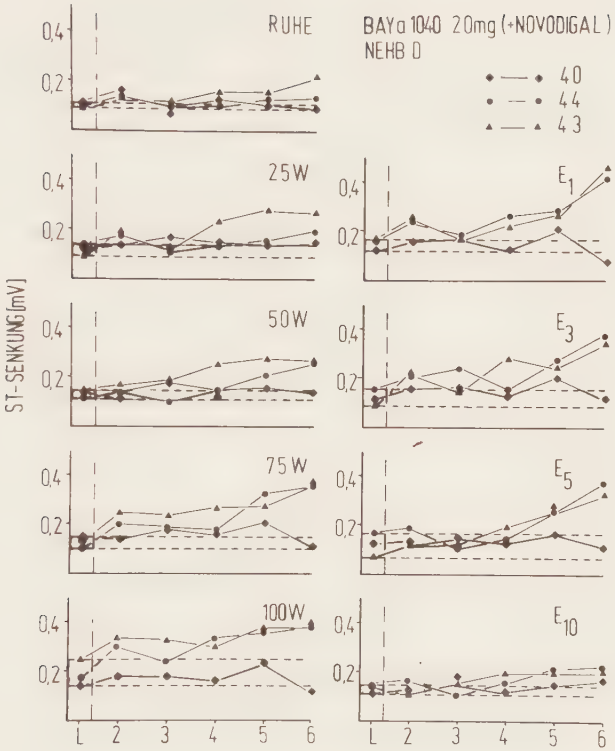


Abb. 22

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 2o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Novodigal.

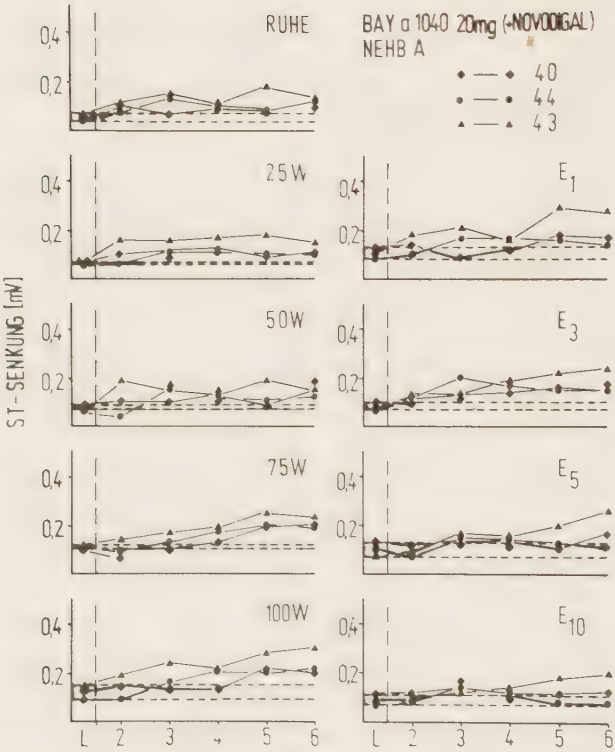


Abb. 23

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 2o mg Bay a 1o4o kombiniert mit Novodigal.

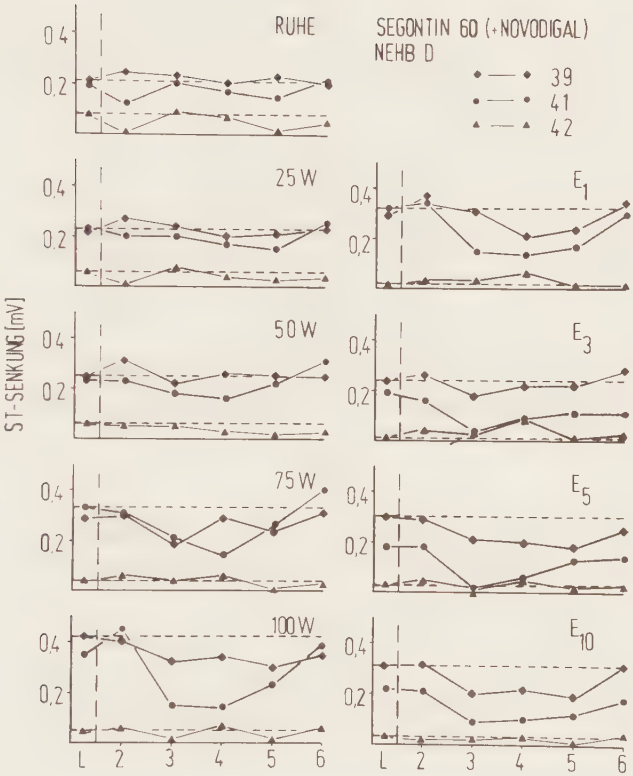


Abb. 24

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb D vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von Segontin kombiniert mit Novodigal.

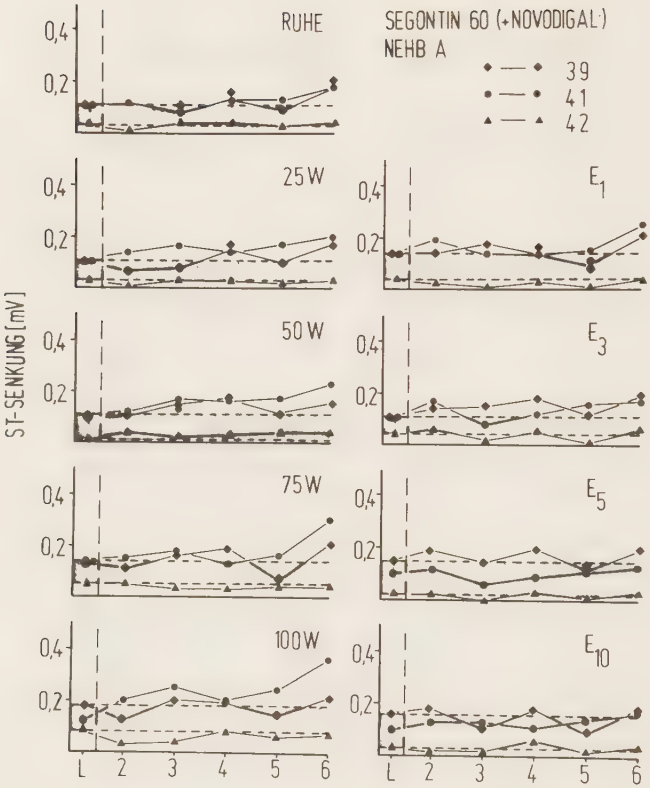


Abb. 25

Mittelwerte der ST-Strecke in der Ableitung Nehb A vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von Segontin kombiniert mit Novodigal.

3.4 Blutdruck

Das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks vor Therapiebeginn und während der Behandlung mit den Calciumantagonisten ohne Zusatzmedikation ist in Abb. 26 dargestellt.
In Ruhe sinkt der mittlere systolische Blutdruck bereits 45 Minuten nach Einnahme von 1o mg Bay a 1o4o unter den Streubereich der einfachen Standardabweichung. Dieses Verhalten wird auch für den gesamten Zeitraum der Dauertherapie beobachtet. Ein ähnlicher Effekt läßt sich bei dem diastolischen Blutdruck feststellen.
Unter einer Behandlung mit 2o mg Bay a 1o4o bleibt sowohl der mittlere systolische wie auch diastolische Blutdruck während des gesamten Beobachtungszeitraumes im Streubereich des Leerwertes von 133 $\pm$ 21 mm Hg systolisch und 83 $\pm$ 6 mm Hg diastolisch.

Während der Therapie mit Segontin ist während der Untersuchungszeit ein gleichmäßiger Abfall des systolischen Blutdruckes festzustellen. Die mittleren Werte unterschreiten aber zu keinem Zeitpunkt die untere Grenze des zentralen 66%-Bereiches ($\bar{x}$-s) des Leerwertes ($\bar{x} \pm s$ = 133 $\pm$ 25 mm Hg). Die Meßwerte des diastolischen Blutdruckes verhalten sich analog zu denen des systolischen Blutdruckes.

Gegen Belastungsende (16. Belastungsminute = 4. Minute 1oo Watt) beträgt der mittlere systolische Blutdruck 193 $\pm$ 5,8 mm Hg. 45 min. nach Applikation von 1o mg Bay a 1o4o sinkt er auf 17o $\pm$ 1o mm Hg. Der niedrigste Durchschnittswert unter der vorgenannten Dauertherapie wird nach 15 Behandlungstagen erreicht. Die Abnahme des mittleren diastolischen Blutdruckes ist weniger stark ausgeprägt. Die Meßwerte bewegen sich unter der gleichen Therapie im zentralen 66%-Bereich des Leerwertes ($\bar{x} \pm s$= 93 $\pm$ 12). Bei einer Dosis von 2o mg Bay a 1o4o verhielt sich der systolische Blutdruck unterschiedlich. Die mittleren Meßwerte unterschritten zwar den mittleren Streubereich des Leerwertes ($\bar{x} \pm s$= 196 $\pm$ 15 mm Hg), jedoch waren die Einzelwerte starken Schwankungen unterworfen.

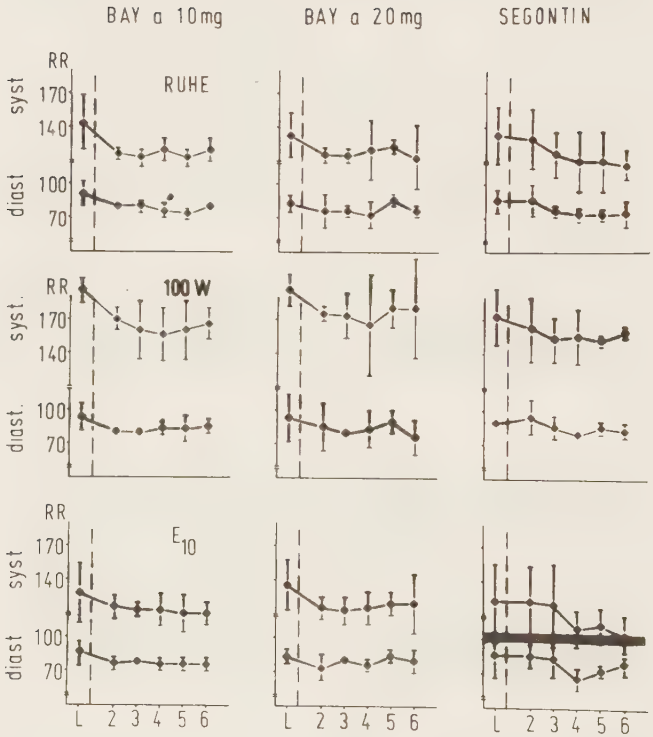


Abb. 26

Mittelwerte des Blutdruckes mit Standardabweichung vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (1), 45 min. nach Therapiebeginn (2) am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin.

Am 27. Behandlungstag betrug der durchschnittlich systolische Blutdruck 18o ± 46 mm Hg. Der diastolische Blutdruck blieb während des Untersuchungszeitraumes praktisch unbeeinflußt. Während der Behandlung mit Segontin sanken die mittleren systolischen Blutdruckwerte im Verlauf des Behandlungszeitraumes nicht unter den durchschnittlichen Ausgangswert von 173 ± 25 mm Hg. Dagegen zeigte der diastolische Blutdruck für den gleichen Untersuchungszeitraum eine geringe Abnahmetendenz.
Gegen Ende der 1o. Erholungsminute bewegten sich die mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte unter der Behandlung mit 1o mg bzw. 2o mg Bay a 1o4o und Segontin nahezu ausschließlich im Bereich $\bar{x} \pm s$ des Leerwertes ($\bar{x} \pm s$= 123 ± 35 mm Hg systolisch resp. 87 ± 21 mm Hg diastolisch). Lediglich nach Einnahme von 2o mg Bay a 1o4o betrug der mittlere diastolische Druck 77 ± 15 mm Hg.

Unter der Begleittherapie mit Digimerck (Abb. 27) blieb der Blutdruck vor, während und nach der Belastung gegenüber dem Leerwert ohne gerichtete Veränderung. Während der Belastung zeigte sich in Kombination mit 1o mg Bay a 1o4o ein Anstieg des systolischen Blutdruckwertes bis in den oberen Teil des Streubereiches des Leerwertes ($\bar{x} \pm s$= 183 ± 12 mm Hg). Eine Tendenz zur Abnahme der Meßwerte konnte lediglich unter der Kombinationsbehandlung Segontin/Digimerck in der Ruhepause beobachtet werden.

Eine Begleitbehandlung mit Novodigal (Abb. 28) beeinflußte den Blutdruck wie folgt:
Bei einer Basistherapie von 2o mg Bay a 1o4o zeigte sich gegenüber dem Leerwert von $\bar{x} \pm s$= 15o ± 1o mm Hg in der Ruhephase der stärkste Blutdruckabfall. Eine Abnahme des diastolischen Blutdruckes ließ sich unter der Basistherapie mit 1o mg und 2o mg Bay a 1o4o während der Belastung feststellen. In der Erholungsphase war ein derartiger Trend für den systolischen und diastolischen Blutdruck bei einer Kombinationstherapie von Bay a 1o4o (1o mg) mit Novodigal zu objektivieren.

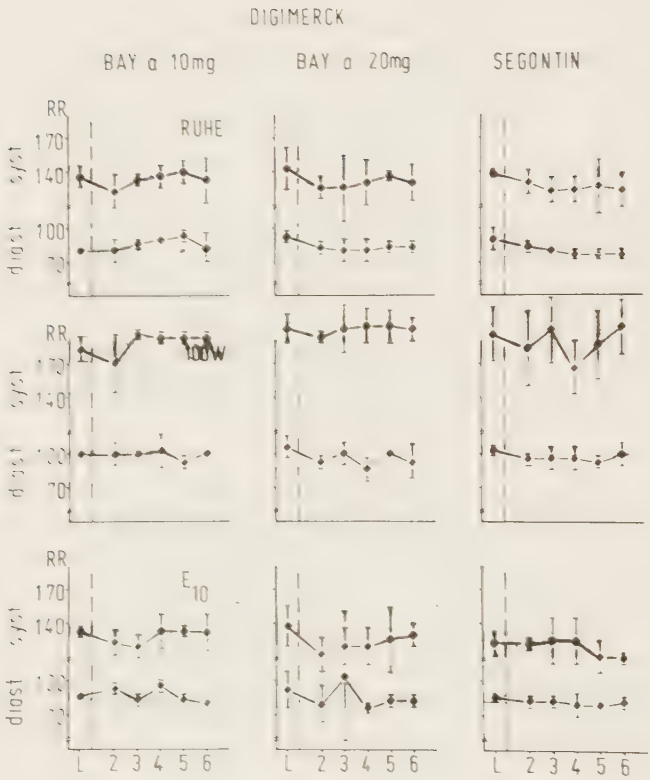


Abb. 27

Mittelwerte des Blutdruckes mit Standardabweichung vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg Bay a 1o4o, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin kombiniert mit Digimerck.

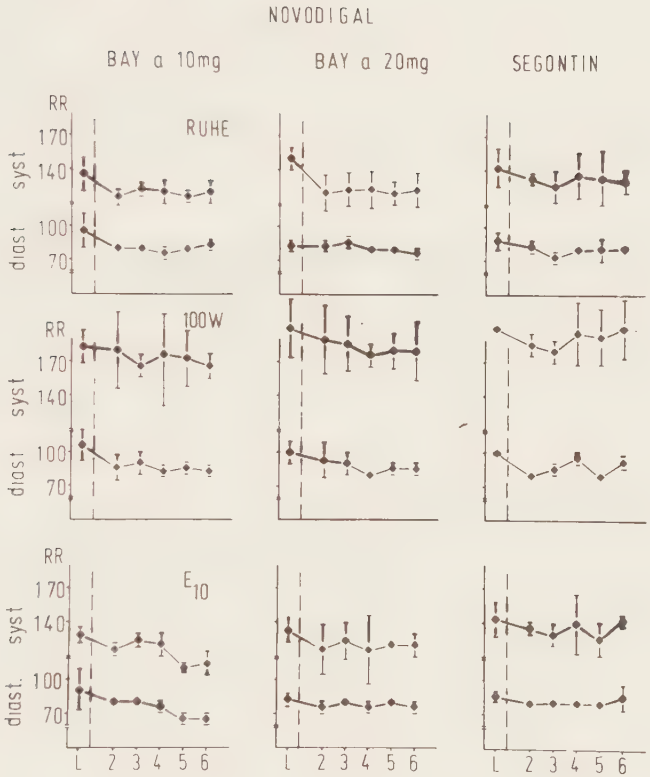


Abb. 28

Mittelwerte des Blutdruckes mit Standardabweichung vor, während und nach Ergometerbelastung im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin kombiniert mit Novodigal.

3.5 Klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse (Abb. 29,3o,31)

3.5.1 Der Serum-Cholesterinspiegel lag bei den 27 untersuchten Patienten zu Beginn des Untersuchungszeitraumes zwischen 174 und 393 mg/1oo ml. Unter Ergometerbelastung konnte in 7 Fällen eine Abnahme, bei 2o Personen eine Zunahme des Cholesterinspiegels beobachtet werden. Am Ende des Versuchsablaufes wurden Cholesterinspiegel von 128 mg/1oo ml bis 336 mg/1oo ml gefunden.

3.5.2 Die Serumkonzentration der Neutralfette betrug zwischen 58 mg/1oo ml und 42o mg/1oo ml. Die Ergometerbelastung führte in 7 Fällen zu einer Abnahme und bewirkte bei 17 Patienten eine Zunahme der Serumkonzentration. Drei Patienten wiesen hier keinen belastungsabhängigen Effekt auf.

3.5.3 Der Serum-Kaliumspiegel

Bei den Probanden mit einer Monotherapie von 1o mg Bay a 1o4o bzw. 2o mg Bay a 1o4o und Segontin betrug der Ausgangswert vor Behandlungsbeginn zwischen 4,6 und 5,7 mval/l (Abb. 29).
Nach 27 Behandlungstagen registrierten wir eine Schwankungsbreite von 3,7 bis 5,9 mval/l. Zwischenzeitlich wurden Maximalwerte in je einem Fall bei 1o mg Bay a 1o4o (Pat. 28 : 7,3 mval/l) bei 2o mg Bay a 1o4o (Pat. 33 : 9,1 mval/l) und Segontin (Pat. 3o 6,7 mval/l) beobachtet.
Während der Kombinationsbehandlung Calciumantagonisten/Digimerck (Abb. 3o) schwankte der Serum-Kalium-Spiegel vor Behandlungsbeginn zwischen 3,o und 5,9 mval/l und zum Abschluß des Beobachtungszeitraumes zwischen 4,1 und 6,1 mval/l. Der niedrigste Wert fand sich bei einem Patienten (46) mit 3,o mval/l vor Behandlungsbeginn.
Diejenigen Patienten, die mit Bay a 1o4o in Kombination mit Novodigal behandelt wurden, wiesen Ausgangswerte für das Serum-Kalium von 4,7 bis 5,4 mval/l (1o mg Bay a 1o4o) und 4,3 bis 6,o mval/l (2o mg Bay a 1o4o) auf. Am Ende des Untersuchungszeitraumes lagen die entsprechenden Meßwerte zwischen 4,7 und 5,8 mval/l resp. 4,o und 5,7 mval/l. Die mit Segontin und

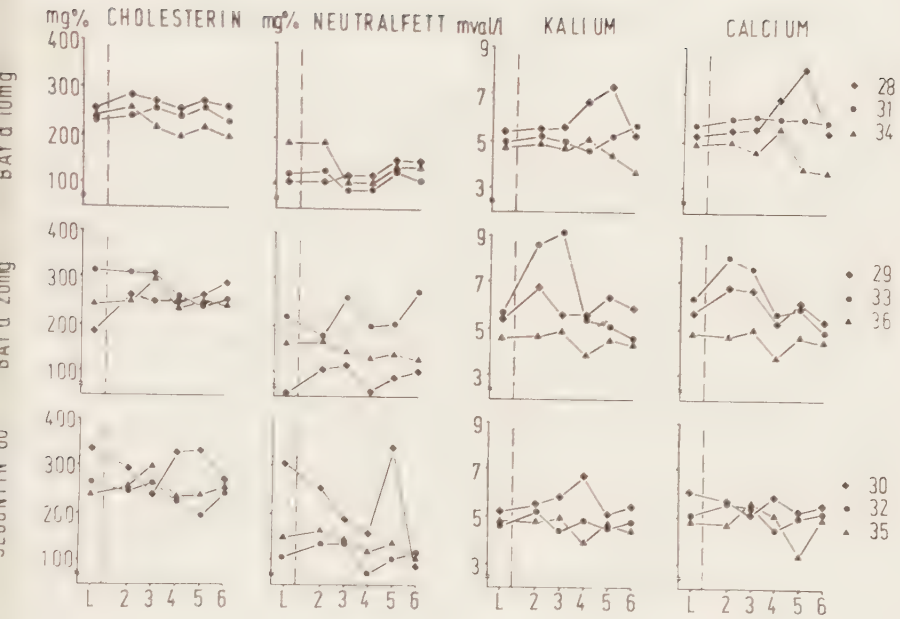


Abb. 29

Mittelwerte von Cholesterin, Neutralfette, Kalium und Calcium im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin.

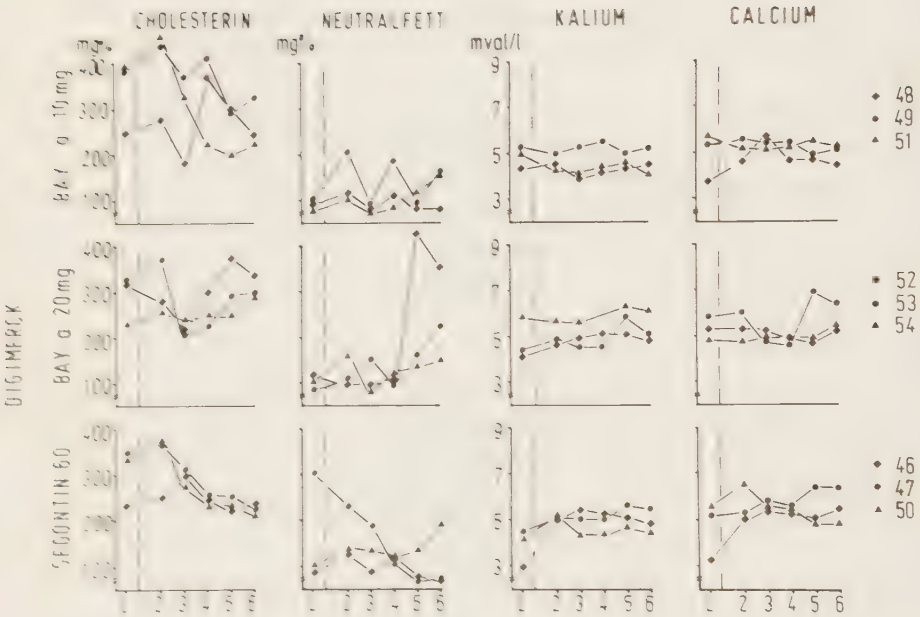


Abb. 3o

Mittelwerte von Cholesterin, Neutralfette, Kalium und Calcium im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin kombiniert mit Digimerck.

Novodigal behandelten Patienten zeigten vor Behandlungsbeginn einen verhältnismäßig hohen Serum-Kalium-Spiegel (Abb. 31). Es wurden Werte zwischen 5,7 und 8,2 mval/l gemessen. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes sanken die Serum-Kalium-Konzentrationen in einem verhältnismäßig engen Bereich zwischen 4,7 und 5,4 mval/l ab.

3.5.4 Der Serum-Calcium-Spiegel lag bei allen Therapiegruppen vor Behandlungsbeginn zwischen 3,2 und 7,4 mval/l sowie gegen Ende des Untersuchungszeitraumes zwischen 3,7 und 6,7 mval/l. Eine auffällige Abnahme des Serum-Calcium-Spiegels gegenüber dem Leerwert wurde bei zwei Patienten (34, 33) unter Monotherapie mit 1o mg bzw. 2o mg Bay a 1o4o (Abb. 29) von 4,8 mval/l auf 3,7 mval/l resp. 6,3 auf 4,9 mval/l beobachtet. Bei zwei weiteren Probanden (44, 41) sank unter 2o mg Bay a 1o4o bzw. Segontin in Kombination mit Novodigal der Serum-Calcium-Spiegel von 5,3 auf 4,1 mval/l resp. 7,4 auf 6,o mval/l. Ein gegenteiliger Verlauf ließ sich in deutlicher Ausprägung lediglich bei einem Patienten (46) feststellen, der mit Segontin in Kombination mit Digimerck behandelt wurde (Abb. 3o).

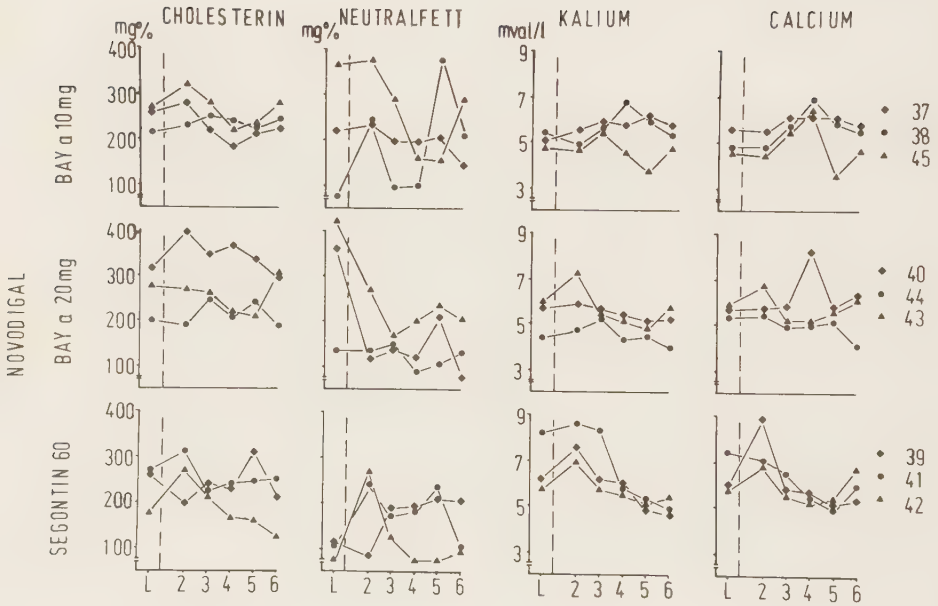


Abb. 31

Mittelwerte von Cholesterin, Neutralfette, Kalium und Calcium im Leerversuch (L), 45 min. nach Therapiebeginn (2), sowie am 8. (3), am 15. (4), am 22. (5) und am 27. (6) Behandlungstag unter der Therapie von 1o mg, 2o mg Bay a 1o4o und Segontin kombiniert mit Novodigal.

4.o Besprechung der Ergebnisse

Die große Zahl der gegenwärtig zur Verfügung stehenden koronarwirksamen Medikamente zwingt die Praxis und Klinik zu einer kritischen Betrachtung hinsichtlich der therapeutischen Wirkung der einzelnen Präparate.

Ziel der koronarmyokardialen Therapie ist es, die durch die koronare Herzerkrankung reduzierte kardiozirkulatorische Funktionstüchtigkeit zu kompensieren. Zumindest soll jedoch einer weiteren Leistungseinbuße der koronarmyokardialen Funktionsbreite Einhalt geboten werden.
Subjektive Beschwerden wie Angina pectoris sind zwar ein deutlicher Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung, sind aber keinesfalls eine unabdingbare Voraussetzung für eine derartige Diagnose.
Aus diesem Grunde erscheint es auch nicht zweckmäßig, dem Verhalten einer derartigen Symptomatik die entscheidende Bedeutung für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes beizumessen (1, 3, 15).

Aus unserem Patientengut klagten 8 Patienten vor der Monotherapie mit Ca-Antagonisten über Angina-pectoris Beschwerden. Nach vierwöchiger Behandlungsdauer mit Ca-Antagonisten gaben alle 8 Patienten eine subjektive Besserung an, obwohl nur bei 3 Patienten im EKG eine Verminderung der ST-Senkung vorhanden war.
Leicht zugängliche Parameter zur Prüfung der kardiozirkulatorischen Funktionsbereiche sind die Herzschlagfrequenz und das Elektrokardiogramm. Insbesondere hat hier das Verhalten der ST-Strecke des EKG-Komplexes unter dosierter Ergometerarbeit oder während der normalen beruflichen Belastung aufgrund der Ergebnisse aus entsprechenden Langzeituntersuchungen besondere Bedeutung gewonnen (53).

4.1 Herzschlagfrequenz

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen wird die Herzschlagfrequenz durch calcium-antagonistisch wirksame Präparate unterschiedlich beeinflußt. Eine Frequenzabnahme, wie sie in einigen Veröffentlichungen beschrieben wird (11, 25, 39), konnten wir nur unter Segontin 6o - Behandlung als Monotherapie sowie in Kombination mit Glykosiden beobachten. Die Frequenzreduktion betrug in Ruhe durchschnittlich 8 Schl./min. sowie unter Belastung und nach 1o min. Erholung 17 resp. 8 Schl./min. ($\bar{x}$).

In der Regel findet sich unter Behandlung mit dem Ca-Antagonisten eine Zunahme der Herzschlagfrequenz (7, 15, 22, 3o, 37). Diese Befunde stehen in Einklang mit unseren Untersuchungsergebnissen bei einer Therapie mit 1o bzw. 2o mg Bay a 1o4o. In Ruhe stieg die Herzschlagfrequenz im Mittel um 7 Schl./min. an. Gegen Ende der dosierten mehrstufigen Ergometerarbeit war unter der Behandlung eine durchschnittliche Herzschlagfrequenzzunahme von 6 Schl./min. sowie nach 1o Erholungsminuten von 7 Schl./min. gegenüber dem Leerwert zu beobachten. Diese Frequenzunterschiede ließen sich jedoch statistisch nicht sichern.

Die Glykoside Digimerck und Novodigal konnten in der Kombination mit dem Ca-Antagonisten Bay a 1o4o ihre beschriebene frequenzdepressorische Wirkung (33, 34) nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht voll entfalten.
Bei den mit Bay a 1o4o in Kombination mit Glykosiden behandelten Probanden registrierten wir gegen den Leerwert in Ruhe eine mittlere Frequenzzunahme von 1o Schl./min. Am Belastungsende nach 1o Erholungsminuten betrug die Differenz jeweils 4 Schl./min.
Bei tierexperimentelle Untersuchungen wurden Frequenzanstiege (63) ebenso beschrieben wie indifferentes Frequenzverhalten (16). Unter Segontin 6o ist allgemein eine Abnahme der Herzschlagfrequenz zu beobachten (5).

4.2 ST-Strecke

Als repräsentativer Parameter für die koronarmyokardiale Funktionseinheit wird übereinstimmend das Verhalten des ST-Segmentes des EKG-Komplexes angesehen. Bei der Beurteilung sind allerdings atemlage- und haltungsbedingte Veränderungen zu berücksichtigen (2o, 34, 35, 55, 59).
Während einige Autoren eine ST-Senkung ab o,o5 mV als myokardialen Ischämieindikator betrachten, hält die Mehrzahl der Untersucher übereinstimmend erst ST-Senkungen von mindestens o,1 mV für ein koronares Insuffizienzkriterium (Lit. bei 53).
Der von einigen Arbeitsgruppen vertretene Grenzwert von o,2 mV (14, 18, 21) wird entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation bereits als Kriterium für den Belastungsabbruch angesehen (Lit. bei 45).
Die zu fordernde Mindestdauer der pathologisch verlaufenden ST-Strecke reicht von o,o4 sec bis o,12 sec (Lit. bei 53).
Neuere Untersuchungen weisen auf die strenge Frequenzabhängigkeit des ST-T-Segmentes des EKG-Komplexes hin und werden sowohl bei der konventionellen wie auch in der automatischen Auswertung von Elektrokardiogrammen zu berücksichtigen sein (52, 65). Bei den von uns untersuchten Probanden wurde die ST-Streckensenkung nach Ablauf von o,o8 sec gemessen.
Unter Applikation des Ca-Antagonisten Bay a 1o4o trat bei einer Dosierung von 1o mg und 2o mg gegenüber dem Leerwert keine eindeutig gerichtete Veränderung der ST-Senkung auf.
Diese Ergebnisse sehen wir durch andere Veröffentlichungen gestützt (1, 25, 58), in denen die Meßwerte aufgrund grösserer Fallzahlen statistisch bearbeitet werden konnten.
In der Praxis ist jedoch nicht so sehr das statistische Mittel relevant, als vielmehr der therapeutische Erfolg im konkret vorliegenden Einzelfall. Die Wirksamkeit der Medikation gewinnt insbesondere unter den Bedingungen der körperlichen Belastung prognostische Bedeutung.
Während von 3 mit 1o mg Bay a 1o4o behandelten Männern 2 Probanden eine deutliche Verbesserung des Verlaufes der ST-Strecke von o,54 mV auf o,32 mV gegen Belastungsende in der Ableitung

Nehb A aufwiesen, kam es dagegen in einem Fall zu einer weiteren Zunahme der ST-Senkung von o,14 mV auf o,37 mV in Ableitung Nehb D.
Die höhere Dosierung von 2o mg Bay a 1o4o war nicht mit einem höheren Therapieerfolg verknüpft. Hier ließ sich nur in einem Fall eine minimale Verminderung der ST-Senkung erzielen.
Die von anderen Untersuchern veröffentlichen Ergebnisse hinsichtlich der Beeinflussung der ST-Strecke durch den Calcium-Antagonisten ergaben kein einheitliches Bild (1, 11, 25, 58).
Im Akutversuch spielt die Resorption eine offenbar nicht unerhebliche Rolle.
Während 3o min. nach Applikation eine Reduktion der ST-Streckensenkung unter Belastung noch nicht statistisch gesichert werden konnte, zeigte sich 15o min. nach Einnahme von 2o mg eine statistisch signifikante Verminderung der ST-Senkung ($p < o,o2$).
Bei einer im Leerversuch belastungsabhängig auftretenden ST-Anhebung ließ sich ein vergleichbarer Therapieerfolg nicht objektivieren (58).
Die Abb. 32 zeigt Ausschnitte eines Elektrokardiogramms eines 59-jährigen Mannes während Ruhe und dosierter Ergometerbelastung. Vor Behandlungsbeginn wie auch unter Therapie mit Bay a 1o4o sind in Ruhe die elektrocardiographischen Veränderungen, die für eine koronare Herzkrankheit sprechen, nicht besonders ausgeprägt. Erst unter Belastung kommt es in den Ableitungen Nehb D und A zu deutlichen als pathologisch zu wertenden deszendierenden ST-Senkungen mit präterminal negativem T. Während sich 45 min. nach Einnahme von 1o mg Wirksubstanz ein Therapieerfolg noch nicht darstellt, ist die belastungsabhängige ST-Senkung nach einer vierwöchigen Dauertherapie mit täglich 3 mal 1o mg Bay a 1o4o weitaus geringer ausgeprägt.
Unter der Therapie mit Segontin konnte nur bei einem Patient eine minimale Verminderung der ST-Senkung festgestellt werden, die während der 27 Tage beibehalten wurde.
In den anderen Fällen blieben die ST-Senkungen in den Ableitungen Nehb D und A unter dieser Behandlung auch nach 4 Wochen im Streubereich des Leerwertes.

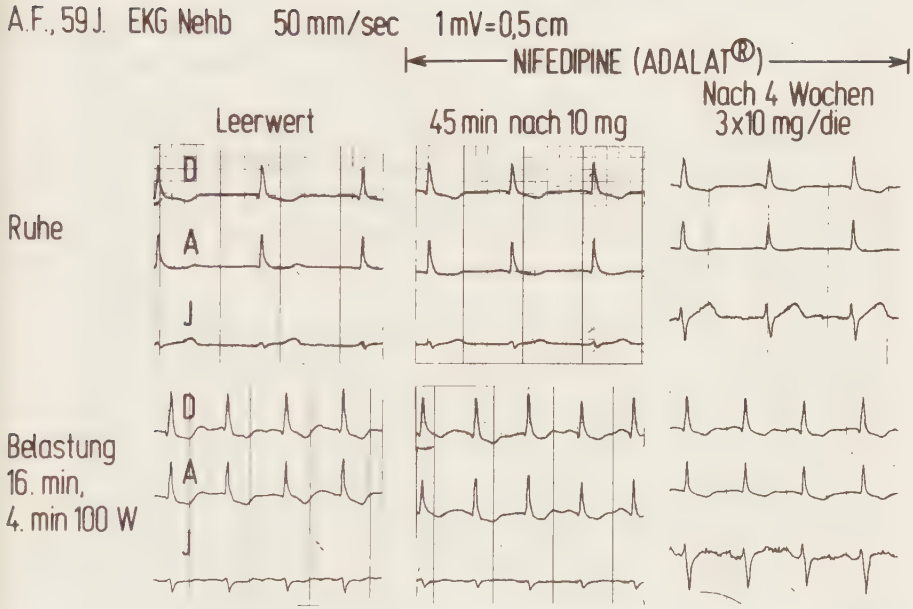


Abb. 32

Proband Nr. 28, 59 Jahre, 174 cm, 76 kg, Neutralfette normal, Serum-Cholesterin durchschnittlich bei 263 mg %.

Ausschnitte des radiotelemetrisch gewonnenen Elektrokardiogramms in Ruhe und nach dosierter Ergometerbelastung im Leerversuch, nach 45 minutiger Therapie von 1o mg Bay a 1o4o und nach 4 Wochen 3 x 1o mg Bay a 1o4o.

Digitalis und verwandte Stoffe verursachen EKG-Veränderungen, die individuell sehr unterschiedlich sein können. Bei zuvor normalem EKG oder bei Herzgesunden sind sie gering. Bei einem vorangehend pathologischen EKG und im Arbeitsversuch sind sie stärker ausgeprägt. Grad und Dauer der EKG-Alternationen sind am größten bei den kumulierenden Präparaten Digitoxin und Digoxin. Die Digitaliswirkung äußert sich am EKG durch Beeinflussung der Repolarisation, der Reizleitung und der Reizbildung.
Vorrangig lassen sich neben QT-Verkürzungen ST-Senkungen beobachten. Ferner bewirkt Digitalis durch eine Erhöhung des Vagotonus und durch direkte myokardiale Beeinflussung eine Sinusbradykardie und eine Hemmung der atrioventrikulären, seltener der sinuatrialen Reizleitung (54).
Bei den mit Herzglykosiden behandelten Probanden ist eine getrennte Beurteilung der Wirkung von Bay a 1o4o und Segontin nicht möglich, da bei zuvor pathologischen EKG in der Regel Herzglykoside zur Verstärkung der ST-Senkung besonders in der Belastungsphase führen (17). Darüberhinaus wird den Glykosiden bei geringen Dosen eine Erweiterung der Koronargefäße bei entsprechender gesteigerter Herzleistung zugeschrieben; bei höheren Dosen soll es zu einer Verminderung der Koronardurchblutung kommen (33).
Die 3 Probanden (Nr. 33, 34, 36), die unter Bay a 1o4o eine Zunahme der ST-Senkung aufwiesen, zeigten einen Blutdruckabfall verbunden mit einer Erhöhung der Herzschlagfrequenz, ohne jedoch hypotone Kreislaufstörungen zu haben. Die verstärkte ST-Senkung ist möglicherweise durch den Blutdruckabfall und Erhöhung der Herzschlagfrequenz bedingt herabgesetzten Perfusionsdruck verursacht, wodurch das Angebot des Sauerstoffes besonders bei Vorliegen einer Koronarsklerose vermindert werden kann (3o).

4.3 Blutdruck

Die Hypertonie steht in der Rangfolge der kardiozirkulatorischen Risikofaktoren nach der Hypercholesterienämie und der Tabakrauchinhalation an dritter Stelle (19). Eine derartige Diagnose erfordert daher immer gezielte therapeutische Konsequenzen.
Da häufig gleichzeitig eine behandlungsbedürftige koronare Herzkrankheit besteht, erhebt sich die Frage, in welchem Maß die hier eingesetzten Pharmaka den Blutdruck beeinflussen.
Hinsichtlich der Beeinflussung des Blutdruckes durch Bay a 1o4o sind die bisher veröffentlichen Ergebnisse unheitlich.
Gelegentlich zeigt sich unter Belastung eine geringfügige Zunahme des systolischen Blutdruckes (4) gegenüber dem Placebo-Versuch. Im wesentlichen zeichnet sich jedoch eine Abnahme der systolischen wie auch diastolischen Blutdruckwerte unter Bay a 1o4o ab, die bei Patienten mit pathologischen ST-Senkungen oder ST-Anhebungen besonders ausgeprägt ist (11, 22, 58).
Die blutdruckdepressorische Wirkung zeigt sich bei unseren Untersuchungen vor, während und nach Belastung, wobei vorrangig die systolischen Blutdruckwerte betroffen waren. Unter der vierwöchigen Dauertherapie mit 1o mg Bay a 1o4o wurde während der Belastung der niedrigste Wert mit 17o $\pm$ 1o mm Hg nach 15 Behandlungstagen gegenüber einem Leerwert von 193 $\pm$ 6 mm Hg gemessen. Weniger stark war dieser Effekt unter 2o mg Bay a 1o4o und Segontin.
Diejenigen Probanden, die einer Begleittherapie mit Glykosiden unterlagen, zeigten lediglich unter der Kombination Segontin/Digimerck und 2o mg Bay a 1o4o/Novodigal in Ruhe eine deutliche Abnahme des systolischen Blutdruckes gegenüber dem Leerwert.

4.4. Klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse

Eine gerichtete Beeinflussung der Serumkonzentration von Cholesterin und Triglyceriden durch Ca-Antagonisten ist bisher nicht bekannt geworden. Die deutliche Reduktion der Serumcholesterinkonzentration und der Triglyceridkonzentration in zwei Fällen unter der Kombinationstherapie Segontin/Digimerck

führen wir in erster Linie auf diätetische Maßnahmen im Rahmen des Heilverfahrens zurück.

Die Elektrolyte Kalium und Calcium zeigten unter der Monotherapie mit den Calciumantagonisten keine eindeutige Abweichung vom Streubereich der Norm. Lediglich unter der Kombinationstherapie mit Segontin/Novodigal zeichnete sich nach 3 Behandlungswochen ein geringer Rückgang der Serumkalium-Konzentration gegenüber dem Leerwert ab. Dieser Befund weist erneut auf die Notwendigkeit regelmäßiger Elektrolytkontrollen während einer Glykosidbehandlung hin.

5.o Zusammenfassung

In der Prävention und Rehabilition nimmt die konservative Therapie der koronaren Herzerkrankung durch kardial wirksame Medikamente einen breiten Raum ein. Mit Hilfe der Radiotelemetrie wurden im Doppelblindversuch an 27 männlichen Patienten während eines Heilverfahrens die Wirkung der Ca-Antagonisten Bay a 1o4o in einer Dosierung von 1o mg und 2o mg und Segontin 6o in Monotherapie und kombiniert mit Glykosiden (Digimerck, Novodigal) untersucht. Die Therapie dauerte 27 Tage. Als Parameter wurden die Herzschlagfrequenz, die ST-Strecke und der Blutdruck vor, während und nach der Ergometerarbeit ausgewertet.
Die Herzschlagfrequenz stieg in Ruhe unter dem Ca-Antagonisten Bay a 1o4o bei einer Dosierung von 1o mg bzw. 2o mg im Mittel um 7 Schl./min. an, gegen Ende der dosierten mehrstufigen Ergometerarbeit um 6 Schl./min. sowie nach 1o Erholungsminuten um 7 Schl./min. an.
Unter Segontin 6o trat in Monotherapie wie auch in der Kombination mit Glykosiden eine Frequenzabnahme in Ruhe um durchschnittlich 8 Schl./min. sowie unter Belastung nach 1o min. Erholung um 17 resp. 8 Schl./min. ($\bar{x}$) ein.
Die bekannte frequenzdepressorische Wirkung der Glykoside

Digimerck und Novodigal wurde durch die Kombinationstherapie mit dem Ca-Antagonisten Bay a 1o4o nahezu aufgehoben.
Unter Applikation des Ca-Antagonisten Bay a 1o4o konnte bei einer Dosierung von 1o mg und 2o mg keine eindeutig gerichtete Veränderung der ST-Senkung nachgewiesen werden.
Von 3 mit 1o mg Bay a 1o4o behandelten Probanden ließ sich bei 2 Personen eine Reduktion der ST-Senkung maximal um o,22 mV gegen Belastungsende erzielen. In einem weiteren Fall nahm die ST-Senkung um maximal o,23 mV zu.
Unter der Behandlung von Bay a 1o4o und Segontin zeigte sich bei unseren Untersuchungen vor, während und nach der Belastung eine blutdruckdepressorische Wirkung.
Der blutdrucksenkende Effekt war bei 1o mg Bay a 1o4o stärker als bei 2o mg Bay a 1o4o und Segontin. Die Elektrolyte Kalium und Calcium wiesen unter der Monotherapie keine eindeutige Abweichung vom Streubereich der Norm auf.

6. Literatur

1. BECKER, H.-J., M. KALTENBACH, G. KOBER
Comparison of the effect of Adalat with other substances on myocardial ischemia under loading conditions.
In: 2nd International Adalat Symposium
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975

2. Bundesärztekammer: Gesundheits- und sozialpolitische Vorstellungen der Deutschen Ärzteschaft. Vorlage für den 77. Deutschen Ärztetag 1974 in Berlin

3. CAMERINI, F., S.SCARDI
Nifedipine in angina pectoris: a multicentric clinical trial.
In: 2nd International Adalat Symposium
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975

4. CHERCHI, A., R. FONZO, M. BINA
Influence of Nifedipine on the effect tolerance test in angina pectoris .
In: 1st. International Nifedipine "Adalat" Symposium
Bayer Yakuhin Ltd., Osaka, Japan 1975

5. CLOAREC, M.
The action of prenylamin on coronary disease .
Clin. Trials J. 8 (1971) Suppl. 1, p. 43

6. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
Geigy AG, Basel 1969

7. ESPER, R. J., R. A. MACHADO, R. A. NORDABY, H.-J. BIDOGGIA
Results of a comparative study with Adalat:
Phonomechano-cardiogramms in normal persons and patients with coronary heart diseases.
In: 2nd International Adalat Symposium
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975

8. FLECKENSTEIN et al
Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig sauerstoffeinsparenden Myocard-Effekten Prenylamin und Iproveratril 1 und 2
Z. Kreisl.-Forsch. 56 (1967) 716 und 839

9. FLECKENSTEIN, A., H. TRITTHART, H.-J. DÖRING, K.J. BYON
Bay a 1o4o- ein hochaktiver Ca^{++}- antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse im Warmblüter-Myocard.
Arzn.-Forschung 22 (1972) 22

1o. FLEISCHER, H.
Risikofaktoren der Koronarerkrankung.
Fortbildungskongreß in praktischer Kardiologie.
Erlangen, 14./15. Dezember 1973

11. FUKUZAKI, H., R. OKAMOTO, M. YOKOYAMA, T. TOMOMATSU
Clinical study on Nifedipine.
In: 1st. International Nifedipine "Adalat" Symposium
Bayer Yakuhin Ltd, Osaka, Japan 1975

12. GORDON, T., W.B. KANNEL
Predisposition to atherosclerosis in the head, heart und legs.
J.Amer.Med.Ass. 221 (1972) 661

13. GRÜN, G., A. FLECKENSTEIN
Die elektromechanische Entkopplung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Bay a 1o4o, Nifedipine).
I. Die Bedeutung der Ca^{++}-Ionen für die bioelektrische und mechanische Aktivität der glatten Muskulatur.
Arzn.-Forsch. 21 (1972) 334

14. HÄRICH, B., R. HASSIS, H. IMMICH, D. JESCHKE, W. KUTSCHA, H.J. SCHAUMANN, M. SCHAUMANN, M. STAUCH, B. TSCHIRDEWAHN
Klinische Vergleichsstudie über den Effekt der vier koronarwirksamen Hauptsubstanzgruppen.
Dtsch.med.Wschr. 1oo (1975) 215

15. HAGEL, F.K.
Zur konservativen Therapie der Angina pectoris mit Nifedipine (Adalat).
Fortschr.Med. 93 (1975) 1118

16. HASHIMOTO, K. et al.
Cardiohemodynamic effects of Bay a 1o4o in the dog
Arzn.Forsch. 21 (1972) 15

17. HEINECKE, R.
EKG-Fibel S. 144 (197o)
Thieme, Stuttgart 197o

18. HERTLE, F.H.
Klinische Ergometrie
Münch.Med.Wschr. 11o (1968) 2942

19. HEYDEN, S.
Risikofaktoren für das Herz.
Boehringer Mannheim GmbH., Mannheim 1974

2o. HINKLE, Jr., L.E., S. CARVER, B. BENJAMIN, W.N. CHRISTENSON an B.W. STRONE
Studies in ecology of coronary heart disease. I. Variations in the human electrocardiogram under conditions of daily lif
Arch. environm.Hlth. 9 (1964) 14

21. HOLZMANN, M.
Klinische Elektrokardiographie.
Thieme, Stuttgart 1965

22. JINNOUCHI, T., G. MIMURA, M. KODERA
The clinical efficacy of Nifedipine in ischemic heart disease,
In: 1st. International Nifedipine "Adalat" Symposium
Bayer Yakuhin Ltd, Osaka, Japan 1975

23. KALTENBACH, M.
Stufenbelastung zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Koronarreserve,
Dtsch.med.Wschr. 91 (1966) 884

24. KALTENBACH, M., H.-J. BECKER, G. KOBER und A. LOOS
Veränderungen der Haemodynamik des linken Herzens unter der Wirkung von Nifedipine (Bay a 1o4o) im Vergleich mit Nitroglycerin,
Arzn.-Forsch. 21 (1972) 362

25. KALTENBACH, M.
Assesment of antianginal substances by means of ST depressi in the exercise Ekg,
In: 1st. International Nifedipine "Adalat" Symposium
Bayer Yakuhin Ltd, Osaka, Japan 1975

26. KANNEL, W.B., L.K. WIDMER, T.R. DAWBER
Gefährdung durch koronare Herzerkrankung.
Schweiz.med,Wsch. 95 (1965) 18

27. KANNEL, W.B., E.J. LEBAUER, T.R. DAWBER, P.M. McNAMARA
Relation of body weight to development of coronary heart disease.
Circulation 35 (1967) 734

28. KANNEL, W.B.
Lipid profile and the potential coronary victim.
Amer.J.Clin.Nutr. 24 (1971) 1074

29. KEYS, A. et al
Coronary heart disease: Overweight and obesity as risk factors.
Ann.intern.Med. 77 (1972) 15

30. KOCHSIEK, K., J. NEUBAUR
Die Wirkung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Bay a 1040, Nifedipine) auf den Myocardstoffwechsel, die Hämodynamik, die Blutgase und den allgemeinen Stoffwechsel des Menschen.
Arzn.-Forsch. 21 (1972) 353

31. KOSCHE, F., W.K. RAFF, W. LOCHNER
Zum Wirkungsmechanismus der Coronardilatation durch Nifedipine.
Arzn.-Forsch. 22 (1972) 39

32. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme, Stuttgart 1964

33. KUSCHINSKY, G.
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Thieme, Stuttgart 1973

34. LACHMAN, A.B., H.J. SEMLER, R.H.GUSTAFSON
Postural ST-T-wave changes in the radioelectrocardiogram simulating myocardial ischemia.
Circulation 31 (1967) 557

35. LEON-SOTOMAYOR, L.
The use for the valsalva-ecg test for differentiation of functional from organic T-wave-abnormalities.
Angiology 19 (1968) 511

36. LICHTLEN, P.
Zur Therapie der Angina pectoris in heutiger Sicht
Z.Kreisl. Forsch. 61 (1972) 193

37. LICHTLEN, P.
The influence of Nifedipine on left ventricular and coronary dynamics at rest and during exercise in patients with coronary artery disease.
In: 1st. International Nifedipine "Adalat" Symposium
Bayer Yakuhin Ltd, Osaka, Japan 1975

38. LINDNER, E.
N-(3-pheny isopropyl -3,3 diphenylpropylamine
a new substance with a dilating action on the coronary vessels .
(Part 2: Further pharmacologial effects)
Arzn.-Forsch. 1o (196o) 573

N-(3-phenylisopropyl)-3,3 diphenylpropylamine
a new substance with a dilating action on the coronary vessels.
(Part 1: Action on the circulation)
Arzn.Forsch. 1o (196o) 569

39. LOOS, A., M. KALTENBACH
Die Wirkung von Nifedipine (Bay a 1o4o) auf das Belastungskardiogramm von Angina pectoris-Kranken
Arzn.-Forsch. 21 (1972) 358

4o. MEERKAMM, F., F.H. HERTLE
Elektrographische Beobachtungen bei gesunden Probanden und Herzinfarktpatienten unter standardisierter submaximaler Ergometer-Belastung
Arch.Kreisl. Forsch. 57 (1968) 24o

41. MONTOYE, H.J., J.A. FAULKNER, H.J. DODGE, W.M. MIKKELSEN, P.W. WILLIS, W.D. BLOCK
Serum uric acid concentration among business executives. With observations on other coronary heart disease risk factors.
Ann.intern.Med. 66 (1967) 838

42. NAYLER, W.G.
Biochemische Aspekte von Prenylamin.
Vortrag Symposium Capri Oktober 1967

43. OSTLE, B.
Statistics in research.
Iowa State Univ.Press, Ames/Iowa 1969

44. REINDELL, H., K. KÖNIG, G. HOFFMANN
Die Belastungsinsuffizienz des Herzens, Diagnostik und Behandlung.
Boehringer, Mannheim, Mannheim

45. ROSKAMM, H.
Funktionsprüfung von Herz und Kreislauf.
Sandoz AG, Nürnberg 1972

46. SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969

47. SCHÄCKE, G., C.D. BLOEDNER, D.WELTLE, A. GRUNER
H. VALTENTIN
Zur Problematik der klinischen Prüfung koronarwirksamer Medikamente
Therapiewoche 25 (1975) 4o94

48. SCHÄCKE, G.
Standardized evaluation of telemetry ECG during work.
XIVth Annual USAREUR Preventive Medicine Training Conference
Berchtesgaden, 8. Oktober 197o

49. SCHÄCKE, G., H.J. u. R. WOITOWITZ
Moderne Langzeituntersuchungen von Herzschlagfrequenz und Elektrokardiogramm am Arbeitsplatz.
Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. 5 (197o) 171

5o. SCHÄCKE, G., H.J. Woitowitz
Standardisierungsvorschläge für radiotelemetrische oder magnetbandspeichernde Langzeit-Untersuchungen des Elektrokardiogramms am Arbeitsplatz.
Schriftenreihe Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 38 (1971) 251

51. SCHÄCKE, G., C.D. BLOEDNER, H. VALENTIN, O. ELLNER
Präventive Langzeit-Untersuchung von EKG und Herzschlagfrequenz mit Hilfe der Radiotelemetrie unter Einfluß der Beta-Sympathikolyse.
Ärztl. Forsch. 26 (1972) 394

52. SCHÄCKE, G., D. WELTLE, H.G. ESSING
Computeranalysis of radiotelemetered long-term electrocardiogram.
USAREUR Med. Bull. 31 (1974) 46

53. SCHÄCKE, G.
Herzschlagfrequenz und Elekrokardiogramm in der Arbeitsmedizin
Thieme, Stuttgart 1976

54. SCHAUB, F.A.
Grundriss der klinischen Elektrokardiographie.
J.R. Geigy, S.A., Basel (Schweiz) 1965

55. SEIPEL, L., K.H. WILKE, F. LOOGEN
Klinische Erfahrungen mit dem Langzeit-Elektrokardiogramm.
Z. Kreisl. Forsch. 58 (1969) 125o

56. SHORT, D.
Clinical significance of minor ST/T depression in resting elektrocardiogram
Brit. Heart J. 34 (1972) 377

57. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland.
Kohlhammer, Stuttgart-Mainz 1973

58. STEIN, G.
Loading tolerance after Adalat and duration of effect in postmyocardial infarction studied in a double-blind trial.
In: 2nd International Adalat Symposium
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975

59. TAGGART, P., D. GIBBONS, W. SOMERVILLE
Some effects of motor-car driving on the normal and abnormal heart.
Brit.Med. J. 4 (1969) 13o

6o. VALENTIN, H.
Das alternde Herz.
Allg. Therapeutik 9 (1969) 54

61. VALENTIN, H.
Der gesundheitsgefährdete Arbeitsplatz.
Deutsches Ärzteblatt-Ärztl. Mitteilungen 66 (1969) 1791

62. VALENTIN, H.
Arbeitsmedizinische Untersuchungen von Berufstätigen.
Der Städtetag 3 (1971) 1
d

63. VATER, W., G. KRONEBERG, F. HOFFMEISTER, H. KALLER, K. MENG, A. OBERDORF, W. PULS, K. SCHLOßMANN, K. STOEPEL
Zur Pharmakologie von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6- dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Nifedipine, Bay a 1o4o)
Ärztl. Forsch. 22 (1972) 1

64. WEBER, E.
Grundriss der biologischen Statistik
Thieme, Stuttgart 1967

65. WELTLE, D., G. SCHÄCKE, V. LÖDING
Zur Problematik der automatischen Vermessung des ST-T-Segmentes im Belastungselektrokardiogramm
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. Köln, 5.-8. Mai 1976

66. ZERDICK, J., H. MELLEROWICZ
Die ST-Senkung im Leistungselektrokardiogramm. Vergleichende ergometrische-elektrokardiographische Untersuchungen über den Einfluß des Zeitfaktors auf ST-Senkungen bei Koronarinsuffizienz.
Z.Kreisl. Forsch. 58 (1969) 1128

L e b e n s l a u f

Am 4.6.1944 wurde ich in Bitterfeld als Tochter des Chemikers Dr. Otto Bandtel und seiner Ehefrau, der Lehrerin Luise Bandtel, geb. Billing geboren.

1962 legte ich das Abitur in Bitterfeld an der Oberschule I ab.

Nach einjähriger Tätigkeit als medizinische Hilfskraft im Kreiskrankenhaus Fürstenberg/Havel studierte ich von 1963 bis 1969 an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale Humanmedizin und erhielt gleichzeitig mit dem Staatsexamen am 28.8.1969 die Approbation.

Danach war ich als Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Merseburg 1 1/2 Jahre auf der inneren Abteilung, 1 Monat auf der chirugischen Abteilung und 1/2 Jahr in der Orthopädie der Universitätsklinik Halle/Saale tätig.

Nach meiner Flucht in die Bundesrepublik im November 1971 arbeitete ich von Februar 1972 bis September 1973 als Assistenzärztin in der Kurklinik für innere Krankheiten der Landesversicherungsanstalt Berlin in Schwabthal.

Seit Oktober 1973 befinde ich mich in der Facharztausbildung für Augenheilkunde an der Johann v. Goethe-Universitätsklinik Frankfurt.

Frankfurt, den 5.5.1976 Ilse Bandtel

Offset — Siebdruck
S.Kriegelstein

Bierlachweg 37 8520 Erlangen
Telefon 09131/33907